Aus der Freien Universität Berlin
Kinderklinik und Poliklinik Kaiserin Auguste Victoria Haus
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Helge

Ein Beitrag zu den Zusammenhängen zwischen Klinik, cytogenetischem Befund sowie den Hautleisten und Furchen bei einigen autosomalen Chromosomenanomalien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lutz Rodenhoff
aus Dresden

1977

Aus der Freien Universität Berlin
Kinderklinik und Poliklinik Kaiserin Auguste Victoria Haus
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Helge

Ein Beitrag zu den Zusammenhängen zwischen Klinik, cytogenetischem Befund sowie den Hautleisten und Furchen bei einigen autosomalen Chromosomenanomalien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lutz Rodenhoff
aus Dresden

Referent: Prof. Dr. med. Hans Helge
für Prof. Dr. med. W. Hirsch †

Korreferent: Prof. Dr. med. Merker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am 8.12.1977

GLIEDERUNG

		Seite
1.0	EINLEITUNG	4
2.0	VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZWISCHEN FALLBESCHREIBUNGEN AUS DER LITERATUR UND AM KAVH UNTERSUCHTEN PATIENTEN	22
2.1	E - Trisomie	22
2.2	$18q^-$ Syndrom	43
2.3	D - Trisomie	54
2.4	D/D - Translokation	64
3.0	DISKUSSION	72
4.0	ZUSAMMENFASSUNG	77
5.0	ANHANG	78
6.0	LITERATURVERZEICHNIS	80

1.0 EINLEITUNG

Aufgabe dieser Arbeit ist es, eine Beziehung zwischen dem klinischen Bild, Chromosomenbefund und den Hautleisten und Furchen bei einigen autosomalen Trisomien - der D- und E-Trisomie -, dem $18q^-$ Syndrom und der D/D-Translokation herzustellen.

Als Arbeitsunterlagen dienten vorhandene Daten von Patienten, die an der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria Haus, wegen Verdachts auf eine chromosomale Anomalie untersucht wurden. Daneben fanden Literaturangaben - hauptsächlich solche mit ausführlichen klinischen Daten - besondere Berücksichtigung.

Bei der Trisomie 21 sind die Zusammenhänge zwischen klinischem Bild, chromosomalem Befund und den Veränderungen an Hautleisten und Furchen bereits bekannt. Für die oben erwähnten anderen autosomalen Trisomien sollte aufgrund der gleichbleibenden Symptomatik eine sichere Diagnosestellung ebenfalls möglich sein.
Den Veränderungen an den Chromosomen muß die Hauptbedeutung zukommen, jedoch kann ein entsprechend veränderter Befund an Hautleisten und Furchen zum Leitsymptom werden.

Die Dermatoglyphen

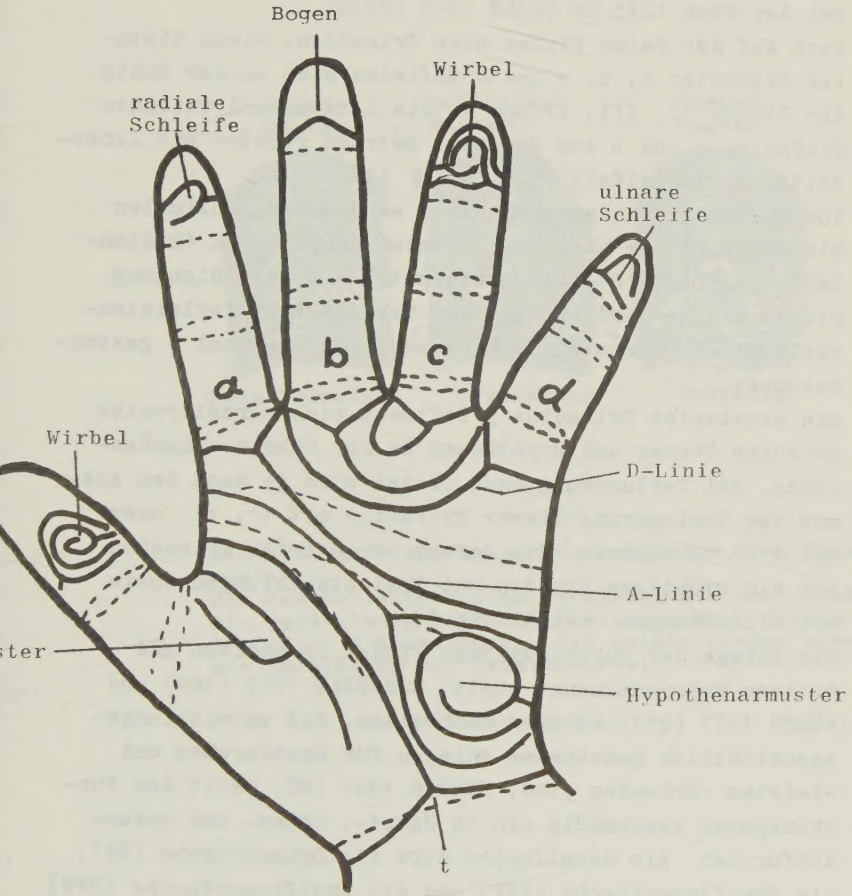
Bereits vor etwa zweitausend Jahren sollen in China Fingerabdrücke zur Identifizierung und Registrierung verwendet worden sein (ACHS (5)).
Das Interesse der europäischen Wissenschaftler an den Dermatoglyphen geht bis in das 17. Jahrhundert zurück (MALPIGHI 1686 (133)). Schon 1788 konnte der Nachweis erbracht werden, daß jedes Individuum unterschiedliche Hautleisten hat, und es wurde versucht, eine Systematik zu erstellen (PURKINJE 1823 (174)). Allgemeine Anerkennung fand das Prinzip individueller Dermatoglyphen aber erst durch die Veröffentlichungen von FAULDS 1880 (59). Obgleich inzwischen weitere Differenzierungen durchgeführt wurden, ist die von GALTON bereits 1891 erstellte Klassifizierung noch heute gültig (68).
Eine detaillierte Beschreibung der Dermatoglyphen und ihrer Auswertungstechnik würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, deshalb soll nur ein kurzer Überblick gegeben werden. Im übrigen sei auf entsprechende spezielle Literatur verwiesen (3,4,5,42,86,91,98,126,127, 166,181,228).

Die Papillarleisten und Furchen finden sich nahezu ausschließlich auf den Innenseiten der Hände und auf den Fußsohlen der Primaten. Die Ausbildung der Papillarleisten beginnt im sechsten Monat der Schwangerschaft bei einer Scheitel-Steißlänge des Feten von 200 Millimeter, sie ist im achten Monat der Schwangerschaft beendet. (Tabelle 1)
Das Bild der Papillarleisten bleibt fortan unverändert und ist individuell stets verschieden. Veränderungen können jetzt lediglich durch erhebliche traumatische Einwirkungen hervorgerufen werden. Zu dem Entstehungsmechanismus und dem morphologischen Substrat der Hautleisten und -furchen haben elektronenmikroskopische Untersuchungen wesentlich beigetragen (MERKER 1961 (138) und SNELL 1965 (203)).

Die Papillarleisten bilden nur wenige Grundmuster: Bögen und Schleifen mit meist ulnarer Richtung sowie unterschiedlich ausgeprägte Wirbel. Neben seltenen "zufälligen" Formen treten auch musterfreie Bezirke sowie Dysplasien oder Aplasien des Papillarleistensystems auf. Das Bild der "leeren", d.h. musterlosen Palma, kann auf das Vorliegen einer Erkrankung hinweisen. Es findet sich häufig bei der Phenylketonurie (HIRSCH 1965 (88)).

Im Verlaufe der Evolution haben sich diese Muster nicht wesentlich verändert. Auf den Fingern ging die Entwicklung von den einfachen (Bögen) zu den komplizierteren (Wirbel) Mustern; auf der Palma war der Verlauf entgegengesetzt. Die Wirbel auf den Fingerbeeren sind demnach als Zeichen einer höheren Entwicklungsstufe anzusehen. Tatsächlich sind geistige und körperliche Fehlentwicklungen oder Unterentwicklungen - mit oder ohne chromosomale Aberration - häufig durch ein Überwiegen von Bogenmustern auf Fingerbeeren und Zehen gekennzeichnet. Auch auf der Palma finden sich komplizierte Musterbildungen (HIRSCH und GEIPEL 1960 (89), HIRSCH und KUJATH 1970 (90)). Der allgemeine Verlauf der Leistenströme auf der Palma ist beim Menschen schräg; horizontaler oder longitudinaler Leistenstromverlauf ist häufig Begleiterscheinung genetisch bedingter Störungen (Abb. 1).

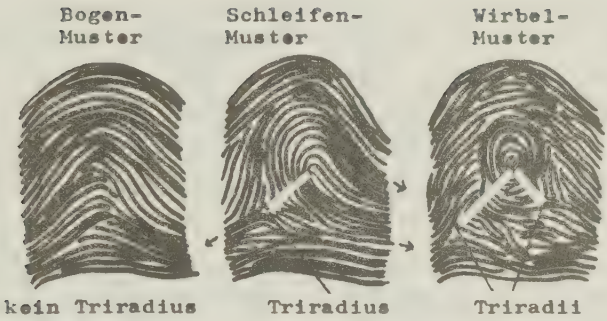
Die Auswertung des Leistensystems beruht bei Fingern und Zehen auf der Bestimmung des Mustertyps, da die prozentuale Häufigkeit der drei Grundmuster bei verschiedenen Populationen sowie unterschiedlichen klinischen Syndromen voneinander abweicht. Zur Auszählung kommen diejenigen Hautleisten, die von einer gedachten Linie zwischen der Mitte des Musters und dem "Triradius" geschnitten werden. Eine Schleife weist drei Leistenströme auf. An dem Punkt, an dem diese drei Leistenströme aneinander vorbeiziehen, auch als Umbiegungsstelle bezeichnet, befindet sich der Triradius. Bei einem Bogenmuster gibt es deshalb keinen Triradius, ein Schleifenmuster weist einen Triradius auf, ein Wirbel hat minde-



ild der wichtigsten Hautleisten und Furchen der menschlichen Hand

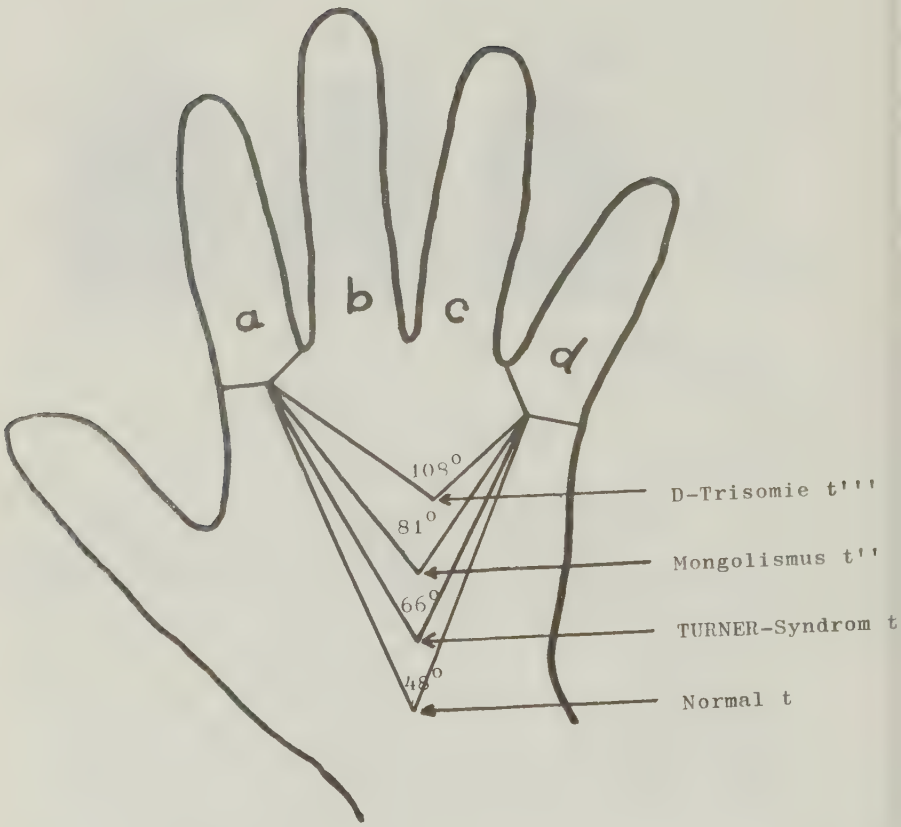
- Abbildung 1 -

stens zwei Triradien. Für die Errechnung der Gesamtleistenzahl wird jedoch jeweils nur der größere Triradius herangezogen (Abbildung 2).
Die Gesamtleistenzahl, der individuelle quantitative Wert (IQW), ist in erheblichem Maße erblich bedingt. Die Durchschnittswerte betragen beim Mann 145 ± 51, bei der Frau 127 ± 50 (HOLT 1955 (93)).
Auch auf der Palma finden sich Triradien. Diese distalen Triradien a, b, c und d befinden sich an der Basis der Finger II, III, IV und V. Die Leistenzahl zwischen Triradius a und b zum Beispiel beträgt rechts- wie linksseitig im Normalfall 85,5 ± 8,5 (93).
Von diesen Triradien ausgehend, werden die proximalen bis zum Rand der Hand verlaufenden Hauptlinien (Radianten) - A, B, C, D - eingezeichnet. Durch die Richtung dieser Linien wird bereits der Typ des Papillarleistenverlaufs - horizontal, schräg oder longitudinal - gekennzeichnet.
Ein proximaler Triradius T befindet sich normalerweise zwischen Thenar und Hypothenar in der Nähe des Handgelenks. Bei Verlagerung nach distal wird je nach dem Ausmaß der Verlagerung dieser Triradius mit t', t'' oder mit t''' bezeichnet. Ein derart verlagerter Triradius ist ein wichtiges Symptom bei Fehlentwicklungen sowie bei Mißbildungen (Abbildung 3).
Die Anlage der Furchensysteme findet im zweiten und dritten Embryonalmonat statt. SCHÄUBLE 1933 (189) und WÜRTH 1937 (251) konnten nachweisen, daß entwicklungsgeschichtlich gemeinsame Anlagen für Hautfurchen und -leisten vorhanden sind. HIRSCH 1969 (87) teilt das Furchensystem zweckmäßig ein in Haupt-, Neben- und Sekundärfurchen. Als Hauptfurche wird die Daumenfurche (DF), die Fünffingerfurche (FFF) und die Dreifingerfurche (DFF) bezeichnet. Diese Hauptfurchen sind fast immer vorhanden, geringe Abweichungen in ihrem Verlauf sind noch nicht als pathologisch anzusehen. Das Fehlen einer Hauptfurche ist ein Hinweis für einen genetischen Defekt,



Die auf den Fingerbeeren vorkommenden drei Grundmuster.
Bei dem Schleifenmuster markieren die drei Pfeile die Fortsetzung der drei Leistenströme, welche vom Triradius t ausstrahlen. Die weißen Linien dienen zur Auszählung der Leistenwerte.

- Abbildung 2 -



Veränderungen des Triradius t (atd Winkels) infolge verschiedener chromosomaler Aberrationen

- Abbildung 3 -

insbesondere gilt dieses für das Vorhandensein nur einer einzigen Querfurche auf der Palma, der Vierfingerfurche (VFF) (HIRSCH 1969 (87)).
Die wichtigsten Nebenfurchen sind die drei longitudinalen Furchen, die in der Mitte der Handgelenksbeugefurche beginnen und in Richtung auf den Kleinfinger (KFF), Ringfinger (RFF) und den Mittelfinger (MFF) verlaufen. Darüber hinaus sei noch die Thenar- und Hypothenarfurche erwähnt (ThF und HyF) (Abbildung 4).

Die Sekundärfurchen zeigen sehr unterschiedliche Formen und Ausprägungen; nach DEBRUNNER (48) findet in dem Zeitraum zwischen Geburt und Pubertät eine Abnahme der Sekundärfurchung statt, im Lebensalter zwischen 20 und 30 Jahren nimmt dann die Sekundärfurchung wieder zu.

TILLNER 1956 (217) gibt verschiedene Grade dieser Sekundärfurchung an: Schwach (F 1), Mittel (F 2) und Stark (F 3).

Bei der Entstehung der Papillarleisten und Furchen lassen sich nach SCHWEICHEL (195) drei aufeinander folgende Stadien abgrenzen:

1. Fingerballenbildung
2. Drüsenfaltenbildung
3. Entstehung der Papillarleiste

Bei der Fingerballenbildung spielen Mukopolysaccharid-Protein-Komplexe und insbesondere deren qualitative Zusammensetzung sowie der Polymerisationsgrad eine entscheidende Rolle. SCHWEICHEL (195) führt deshalb die Fingerballenbildung auf genetisch fixierte Differenzierungsvorgänge der am Orte vorhandenen Mesenchymzellen zurück, insbesondere auf deren Fähigkeit, Mukopolysaccharid-Protein-Komplexe zu bilden. Neben diesen Vorgängen wirken mechanische Kräfte modulierend auf die Form der Fingerballen ein (CUMMINS 1923 (44), BONNEVIE 1929 (16).

Die Drüsenfaltenbildung setzt im dritten bis vierten Embryonalmonat ein; auch hier kommt es während der Entwicklung zu genetisch gesteuerten Einwirkungen der einzelnen Gewebe untereinander (GOETNICK 1966 (73)).

MFF = Mittelfingerfurche
ThF = Thenarfurche
RFF = Ringfingerfurche
KFF = Kleinfingerfurche
DFF = Dreifingerfurche
FFF = Fünffingerfurche
HyF = Hypothenarfurche
DF = Daumenfurche

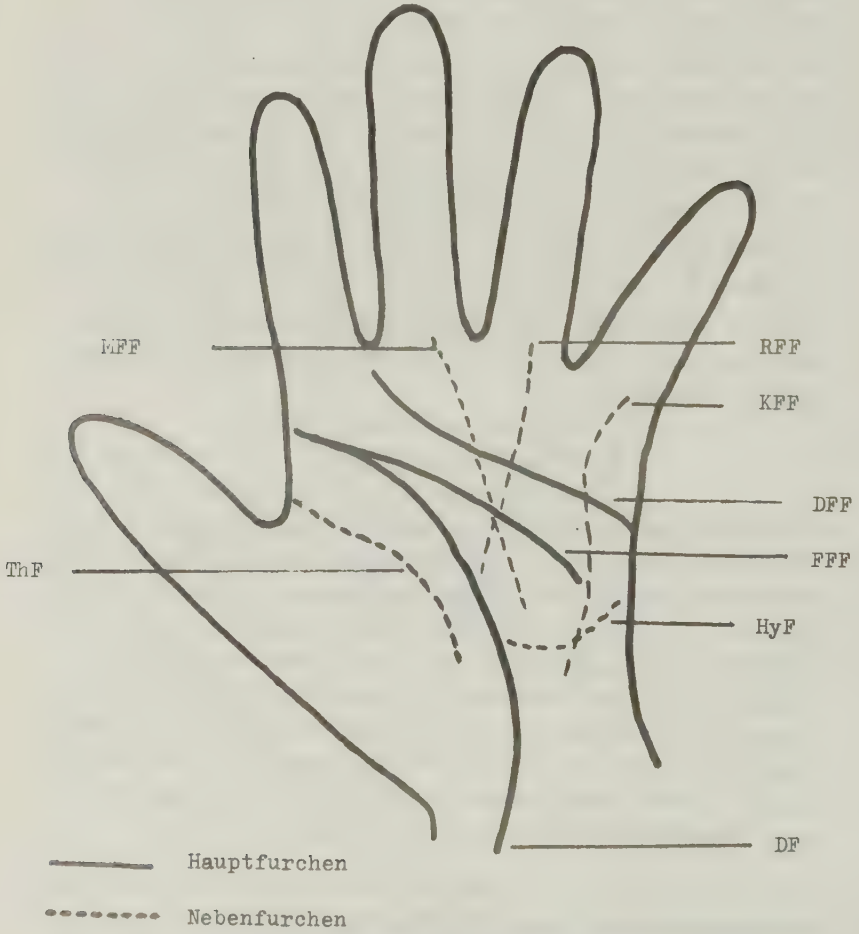


Bild der wichtigsten Haupt- und Nebenfurchen der menschlichen Hand

- Abbildung 4 -

Morphologisch beginnt die Drüsenfaltenbildung durch das Eindringen leistenartiger Epithelsprossen an den Rändern der Fingerballen, die Einsprossung setzt sich dann zum Zentrum hin fort.

Die Ausbildung der Papillarleisten erfolgt erst nach Abschluß der bisher dargelegten Vorgänge (CUMMINS 1923 (44). In dieser Zeit, also im sechsten bis siebten Embryonalmonat, stoßen die Ausführungsgänge der Drüsen zur Epitheloberfläche durch und beginnen zu sezernieren; die Ausbildung der Papillarleiste beginnt (SAMANDRI 1970 (186), LANGMANN 1970 (109)).
PENROSE 1973 (165) untersuchte Hautschnitte der Fingerbeeren verschieden alter Embryos sowohl mit dem Licht- als auch mit dem Elektronenmikroskop. Er gelangte im wesentlichen zu sehr ähnlichen Ergebnissen, lediglich der zeitliche Beginn der Papillarleistenbildung wurde früher gesehen, anhand des Präparates eines bereits 19 Wochen alten Fetus.

In jedem der drei zuvor genannten Stadien oder auch in allen drei Stadien können Störfaktoren einwirken, die dann eine Veränderung des Hautleistenmusters auf Dauer bewirken (CUMMINS 1939 (43), ABEL 1936 (3), HIRSCH 1969 (87), PENROSE 1973 (165)).

Entwicklung der Dermatoglyphen						Tabelle 1	
Monate	2	3	4	5	6	7	8
Scheitel-Steiß-länge (mm)	40	60	100	150	200	230	270
Gefäße	++	++	++	++	++	++	++
Ballen	+	++	+	(+)	-	-	-
Nerven	(+)	+	++	++	++	+++	+++
Drüsenfalten	-	-	+	++	++	++	++
Furchenfalten	-	-	-	(+)	+	+	+
Papillar-leisten	-	-	-	-	(+)	+	++

nach: Schweichel, J.-U. (1970) (195)

Die Chromosomen

Nachdem die Rolle der Chromosomen hinsichtlich der Vererbung bekannt geworden war, wurden zahlreiche Untersuchungen über ihren Einfluß auf das Auftreten pathologisch-phänotypischer Veränderungen durchgeführt. Dazu war es erst einmal notwendig, die normale Chromosomenzahl des Menschen zu ermitteln und über die Rolle ihrer Erbeinheiten, der Gene, die bisherigen Kenntnisse zu erweitern und zu vertiefen.
Schon WINIWATER (248) und PAINTER (163) hatten versucht, die Chromosomenzahl des Menschen zu ermitteln. Es gelang jedoch erst im Jahre 1956 TIJO und LEVAN (218), aus fetalen Lungen die genaue Chromosomenzahl des Menschen mit 46 nachzuweisen.
Im Chromosomensatz wird unterschieden zwischen den Geschlechtschromosomen (Gonosomen) und den nicht geschlechtbestimmenden Chromosomen, den Autosomen. Obgleich der Zusammenhang zwischen den chromosomalen Aberrationen und dem Auftreten bestimmter klinischer Symptome schon länger vermutet worden war und sich bereits zahlreiche Forscher mit diesem Problem befaßt hatten, bestand keine einheitliche Nomenklatur. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurde 1966 auf der Chicago Conference (1) die bis dahin unterschiedliche Bezeichnung der Chromosomen vereinheitlicht. Danach werden die Autosomen von 1 bis 22 numeriert und die Gonosomen mit X und Y bezeichnet. Im Jahre 1972 wurden auf der Paris Conference (2) weitere international gültige Standardisierungen vereinbart.
Während es an dieser Stelle unnötig erscheint, die allgemein bekannten Vorgänge der normalen Zellteilung erneut zu beschreiben, ist es jedoch dienlich, Hinweise auf die Ausbildung anomaler Chromosomen oder Chromosomenzahlen zu geben. Sie erfolgt durch Mutation; das ist eine plötzliche, hereditäre, nicht adaptive Veränderung des Erbgutes. Die Mutation betrifft entweder die Gene oder die Chromosomen selbst. Nach FUHRMANN (64) unter-

scheidet man bei den Chromosomenanomalien zweckmäßig zwischen morphologischen und numerischen Chromosomenaberrationen.

Die morphologischen Veränderungen an den Chromosomen erfordern, sofern das Chromosom die Mutation überleben soll, zwei Voraussetzungen:

1. Es muß ein Zentromer vorhanden sein.
2. Das Chromosom muß seine beiden Telomere behalten.

Unter diesen Bedingungen können sechs Arten von Bruchbildungen an den Chromosomen mit anschließender Reparatur unterschieden werden: Deletionen und Duplikationen, Inversionen, Translokationen und Fusionen sowie Spaltungen.

Bei den numerischen Chromosomenveränderungen ist die sonst stets diploide Zahl - 2n - der Somazellen verändert. Dieser auch als Aneuploidie bezeichnete Zustand beruht meist auf einer Störung bei der Meiose und wird als Non-disjunction bezeichnet. Auch bei der Mitose kann eine solche Störung auftreten, hierbei entstehen dann ebenfalls je eine monosome und eine trisome Tochterzelle.

Kommt es erst nach einer großen Anzahl von Zellteilungen durch Mutation zur Ausbildung einer aberranten Stammlinie, so wird dieser Fehler im späteren Individuum nicht oder nur sehr viel geringer in Erscheinung treten, als wenn eine entsprechende Störung schon bei einer der ersten mitotischen Teilungen erfolgt. Bei dieser Mosaikbildung müssen bei der cytogenetischen Untersuchung Proben von verschiedenen Geweben mehrfach untersucht werden, um ein entsprechendes Ergebnis zu erreichen (22, 40,58,65,72,85,119,125); eine Vereinfachung der Untersuchung brachte besonders die von ARAKAKI und SPARKES (7) erarbeitete Methode, bei der durch den Zusatz von Nährlösung ein längeres Überleben der Leukozyten gegeben ist.

Entscheidende Impulse für die exakte Einteilung des Chromosomensatzes in verschiedene Gruppen, insbesondere für die Unterscheidung einzelner Chromosomen innerhalb der Gruppen, sowie für die Ermittlung strukturell bedingter Chromosomenanomalien brachten die Arbeiten von

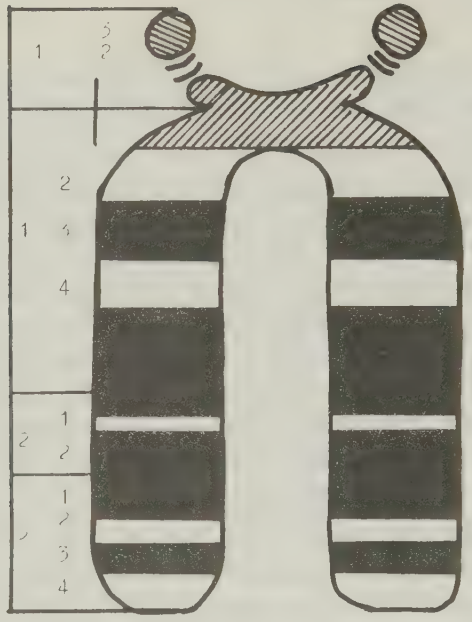
CASPERSON und Mitarbeitern (25,26,27,28,30), O'RIORDAN u. Mitarbeiter (182) und DUTRILLAUX u. Mitarb. (54).

Mit Hilfe der von CASPERSON, ZECH, LINDSEN und MODEST (29,31) neu entwickelten Fluoreszenzverfahren gelingt die Darstellung hochdifferenzierter Fluoreszenzmuster entlang der Chromosomen. Fluoreszierende Substanzen werden an den basischen Anteil der D N S gebunden und verteilen sich unterschiedlich an den einzelnen Anteilen des Chromosoms. Durch diese Methode genau definierter und reproduzierbarer Fluoreszenzbanden gelingt nicht nur die exakte Bestimmung einzelner Chromosomen, sondern auch das Erkennen minimaler Strukturveränderungen an den Chromosomen (del SOLAR und UCHIDA 1973 (51)).

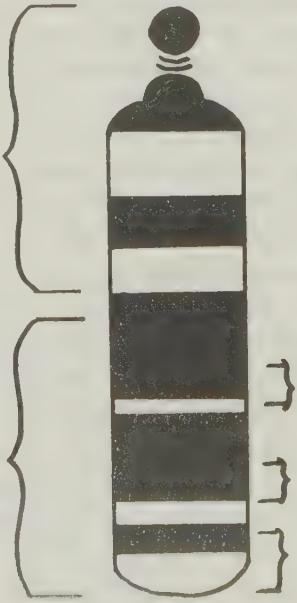
Eine einfachere Methode der Untersuchung - insbesondere für die Routine eher geeignet, da hierbei nicht der Einsatz eines Fluoreszenzmikroskops erforderlich ist - ist die Bandentechnik mit anderen Substanzen, so zum Beispiel mit der Giemsafärbung, wie zuerst von SEABRIGHT (196) durchgeführt, oder mit Trypsin (236).

Weitere Arbeitserleichterung bei dem Erkennen und der Zuordnung der Chromosomen zu den verschiedenen Gruppen bringen vollautomatische Systeme, wie von LEDLEY u. Mitarbeitern (111) zuerst entwickelt. Die Fehlerquote beträgt hierbei nur 1 %. Als ein wichtiges Ziel wird die Aufstellung von Chromosomenkarten angestrebt, aus denen dann hervorgeht, wo genau der klinisch manifeste Defekt lokalisiert ist (121) (siehe Abbildung 5).

Aus der Vielzahl von Veröffentlichungen über Chromosomenstörungen seien besonders einige zusammenfassende Arbeiten erwähnt, die sich mit den klinischen Aspekten der Anomalien befassen (24,63,118,122,136,159,162,168, 173,175,183,200,201,209,232,238,239).



Markiertes Chromosom Nr. 13 (Paris Conference (2).
Die Zahlen an der linken Seite kennzeichnen helle und dunkle Ba



raphie des Phenotyps da[illegible] 13
SCOBAR und YUL[illegible]

Abbildung 5 -

E-Trisomie

Nachdem LEJEUNE 1959/1960 (115) als erster den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Extra-Autosoms in der G-Gruppe mit dem klinischen Bild des Mongolismus nachweisen konnte, erfolgte in den letzten Jahren eine Vielzahl von Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen chromosomalen Abnormitäten und dem klinischen Erscheinungsbild klären sollten.

EDWARDS (55) und SMITH (198) veröffentlichten unabhängig voneinander im Jahre 1960 ihre Arbeiten über ein Syndrom mit Trisomie in der E-Gruppe (Chromosomen 17-18). Das klinische Bild der E-Trisomie ist relativ konstant; die Hauptkennzeichen sind eine Protrusio des Hinterhauptes, tiefsitzende, mißgebildete Ohrmuscheln, Mikrognathie, hoher, spitzbogiger Gaumen. Der Thorax ist schildförmig ausgebildet. Besonders kennzeichnend sind Anomalien an Händen und Füßen: die Finger sind in den Metacarpalgelenken scharf gebeugt, der zu lange Zeigefinger überkreuzt den Mittelfinger, der kleine Finger liegt über dem Ringfinger. Die Füße zeigen eine typische Krümmung (Schaukelstuhlform). Gelenkkontrakturen und Hypertonie der Muskulatur sind weitere Zeichen; die geistige und stato-motorische Entwicklung ist retardiert.
Die Hautleistenmuster sind wegen der kontrakten und steif gewinkelten Finger oftmals nur schwer zu untersuchen. Axialer Triradius, Hypothenarballen und Thenarballen weisen keine Besonderheiten auf. An den Fingerbeeren sind jedoch fast immer Bogenmuster zu finden. Diese treten auch an den Zehen mit Ausnahme der großen Zehe auf. Häufiger als bei Normalen ist auch eine über die Handfläche verlaufende Querfurche, desgleichen eine Interphalangealfurche am kurzen fünften Finger, wie sie bei Normalen kaum angetroffen wird (Abbildung 4).

18 q-Syndrom

In neuerer Zeit finden sich zunehmend Beobachtungen von Deletionen am Chromosom 18, also im Bereich der E-Gruppe.

Das wesentliche cytogenetische Kennzeichen dieses von de GROUCHY (78) im Jahre 1964 zuerst beschriebenen Krankheitsbildes ist der Verlust von etwa 50 % des langen Armes des Chromosoms 18.

Das klinische Bild weist deutliche Ähnlichkeit mit dem des Edwards-Syndroms auf, dennoch kann es gegen dieses abgegrenzt werden.

Die betroffenen Kinder weisen neben anderen Anomalien eine Dysplasie des Mittelgesichts, heruntergezogene Mundwinkel (Karpfenmund), prominente Antihelix und/oder Antitragus auf. Pathognomonisch scheinen enge oder atretische Gehörgänge zu sein.

Die Untersuchung der Hautleisten und Furchen läßt vermehrt Wirbelmuster auf den Fingerbeeren erkennen.

D-Trisomie

PATAU (160) beschrieb 1960 als erster ein weiteres Syndrom mit autosomaler Trisomie. Es handelt sich um ein Chromosom in der Gruppe D. Infolge der ausgeprägten Fehlbildungen sind die Träger dieser autosomalen Aberration bereits bei der Geburt deutlich zu erkennen. Die Neugeborenen sind sehr zart und klein sowie microcephal. Schädelknochen und Kopfhaut können mißgebildet sein, und Lippen- oder Gaumenspalten treten gehäuft auf. Weiter kommen fast immer Mikrophthalmie oder Anophthalmie sowie stark verengte Lidspalten vor. Die Ohren sind klein, tiefsitzend und deformiert. Außerdem treten diffuse Capillarhämangiome und überzählige Glieder an Händen und Füßen auf. Sehr häufig wird bei der Autopsie eine Fehlentwicklung im Bereich des Vorderhirns, die Arrhinencephalie gefunden.

Bei der D-Trisomie sind die Hautleistenmuster wie folgt verändert: Der axiale Triradius liegt sehr hoch und beidhändig weit distal. Mehr im thenaren Bereich als am Hypothenar treten zusätzliche Muster auf und an den Finger-

beeren finden sich Wirbel und Bogen. Die Handflächen sind oft von einer oder mehreren Querfurchen durchzogen, am fünften Finger kann nur eine Knickfurche vorhanden sein (Abbildung 5).

Von großem Wert für die Diagnose ist ein charakteristischer S-förmiger Fibularbogen im Halluxbereich der Sohle, der weder bei normalen Kindern noch bei solchen mit andersartigen Chromosomenanomalien auftritt (UCHIDA u. Mitarbeiter 1962 (227)).

D/D - Translokation

Infolge verbesserter Untersuchungsmethoden werden in neuerer Zeit vermehrt Translokationen an den Chromosomen der D-Gruppe beobachtet. Trotz großer Ähnlichkeit mit dem klinischen Bild der D-Trisomie scheint eine eigene Symptomatik abgrenzbar zu sein. Die Hauptmerkmale bestehen in Mikrocephalie, asymmetrischem Schädel mit oft fliehender Stirn, tiefsitzenden Ohren, Augenmißbildungen und überstreckbaren Gelenken sowie geistiger Retardierung. Die betroffenen Kinder weisen eine längere Überlebenszeit als solche mit "reiner" D-Trisomie auf.
Hautleisten und Furchen sind häufig pathologisch verändert; distale Triradien, niedriger Gesamtleistenwert, Vierfingerfurchen und transversale Palmarfurchen treten auf.

2.0 VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZWISCHEN FALLBESCHREIBUNGEN AUS DER LITERATUR UND IM KAVH UNTERSUCHTEN PATIENTEN

Grundlage für die nachfolgend dargestellten Untersuchungen sind die Unterlagen der Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin - Kaiserin-Auguste-Viktoria-Kinderkrankenhaus - sowie insbesondere Unterlagen des cytogenetischen Labors hier.

Die im Rahmen dieser Arbeit interessierenden Fälle von E-Trisomie, 18q$^-$ Syndrom, D-Trisomie und D/D-Translokation werden mit Veröffentlichungen verschiedener Autoren aus dem zugänglichen Schrifttum verglichen. Hierbei finden nur ausführlichere Fallbeschreibungen Berücksichtigung, die eine sichere Zuordnung zu den einzelnen Syndromen ermöglichen und bei denen entsprechende Untersuchungen der Chromosomen und gegebenenfalls der Dermatoglyphen vorliegen.

2.1 E-Trisomie in der Literatur

Nach der Erstbeschreibung von EDWARDS u. Mitarbeitern (55) berichten zahlreiche Autoren über Kinder mit dem Bild der E-Trisomie (6,8,12,17,18,19,20,23,33,57,69,74,75,83,84, 92,94,102,108,120,123,128,132,142,144,152,154,155,156, 158,161,172,184,187,190,191,206,212,221,225,226,233,234, 242,250,255). Das Vorliegen einer E-Trisomie wurde jeweils durch cytogenetische Untersuchung bestätigt.

Klinisches Bild, cytogenetischer Befund

Das klinische Bild der beschriebenen Patienten ist bezüglich der Hauptmerkmale weitgehend einheitlich. Ein Kind mit E-Trisomie ist danach gekennzeichnet durch Mikrognathie, Flexionsdeformitäten an Händen und Füßen, tiefsitzende, mißgebildete Ohrmuscheln, kurzes Sternum mit schildförmigem Thorax, hypoplastische Großzehe, Syndak-

tylie im Zehenbereich und sogenannte Schaukelstuhlfüße (Tabelle 2 a-e).
Das wesentliche cytogenetische Kennzeichen ist die Trisomie im Bereich der E-Gruppe. Bereits 1963 konnte SCHMID (193) durch die erwähnten autoradiographischen Methoden nachweisen, daß es sich tatsächlich um das Chromosom Nr. 18 handelt. Untersuchungen von YUNIS (257) und GERMAN (71) bestätigten dieses 1964.

Hautleisten und Furchen

Die Untersuchung der Dermatoglyphen wurde in vielen Fällen nicht durchgeführt , zumindest fehlen in einigen Veröffentlichungen Angaben hierzu.
Hinweise auf veränderte Dermatoglyphen im Falle der klinisch und cytologisch nachgewiesenen E-Trisomie finden sich bei WALBAUM (234) und BENADY (12) bei insgesamt sechs Fällen. TÖNZ (219) beschreibt drei Fälle, bei denen neben den üblichen klinischen und cytologischen Befunden an fast allen Fingern einfache, flache Bögen festgestellt wurden. UCHIDA (226) veröffentlicht bei sieben Fällen von E-Trisomie - klinisch und cytologisch nachgewiesen - nur in drei Fällen Beschreibungen über das Auftreten typischer Dermatoglyphen, wobei aus den Angaben nicht hervorgeht, ob die übrigen Fälle untersucht wurden.
In einer eingehenden Untersuchung der Dermatoglyphen an 14 Patienten fand UCHIDA (227) sechs oder mehr Bögen (gezählt an allen Fingern). Die Einzelfurche am 5. Finger trat dagegen nur in acht Fällen auf; bei zwei Kindern war die Diagnose fraglich. Der axiale Triradius konnte wegen der starken Fingerbeugung nicht eindeutig ermittelt werden.- Bei einer Kontrolluntersuchung, die im Rahmen dieser Arbeit an 685 Personen durchgeführt wurde, fanden sich sechs und mehr Bögen nur in 1,3 %.
Die Untersuchungen von TAYLOR (212) an 27 Fällen erstreckten sich über fünf Jahre. Bei den Hautleisten und Furchen fanden sich mindestens fünf einfache Bogenmuster auf den Fingerbeeren, oftmals waren es bis zu 10 Bogenmuster. Eine partielle oder auch totale Dysplasie der

Hautleisten war ein häufiger Befund. Zusätzlich fand sich ein distaler Triradius t' in 12 von 21 Fällen.

EMANUEL (57) und Mitarbeiter untersuchten während drei Monaten 25.814 lebendgeborene Kinder auf Mißbildungen. Sie fanden vier E-Trisomien, nur an drei Patienten wurden die Hautleisten untersucht. Während bei einem Fall sieben Bögen auf den Fingerbeeren auftraten, war der Befund in den anderen Fällen negativ. Einzelheiten über die angeführten Fälle sind der Tabelle 2 a-e zu entnehmen. In einer Zusammenstellung von E-Trisomie-Fallberichten aus der Literatur sowie eigenen nicht veröffentlichten Fällen - zusammen 49 Untersuchungen - wird von PREUS und FRASER (170) das Vorhandensein von sieben oder mehr Bogenmustern auf den Fingerbeeren in 83 % gefunden, nur eine Knickfurche am kleinen Finger in 45 % der Fälle. Beidseitige Vierfingerfurchen waren in 32 % und der Triradius bei t'' in 29 % vorhanden.

Häufigkeit und Überlebensrate

BENADY und HARRIS (12) berichten von einer Häufigkeit von einer E-Trisomie auf 4.100 Lebendgeburten.

CONEN und ERKMAN (36) berichten auf Grund ihrer Untersuchungen von einer Frequenz von 1 auf 4.500.
TAYLOR (212) errechnet eine Häufigkeit von 1 auf 6.766 Neugeborene.

Auf Grund einer neueren Untersuchung an 11.680 Neugeborenen geben JACOBS und Mitarbeiter (101) die Häufigkeit der E-Trisomie mit 2 auf 11.680 an. DUTRILLAUX (53) spricht von einem Verhältnis 1:5.000. Zu einer ähnlichen Häufigkeitszahl gelangen NIELSEN und Mitarbeiter (151) in einer neuen Untersuchung an 34.000 Neugeborenen in Dänemark; sie geben eine Häufigkeit von 1:4.857 an.

Pränatale Diagnostik mittels Amniocentese und anschließender cytogenetischer Untersuchung, wie berichtet von MILUNSKI (141), GORDON (80), MIKKELSEN (140), HSU (97), sowie einer Untersuchungsserie an 500 Patientinnen von ATKINS und Mitarbeitern (10) weisen zwei E-Trisomien

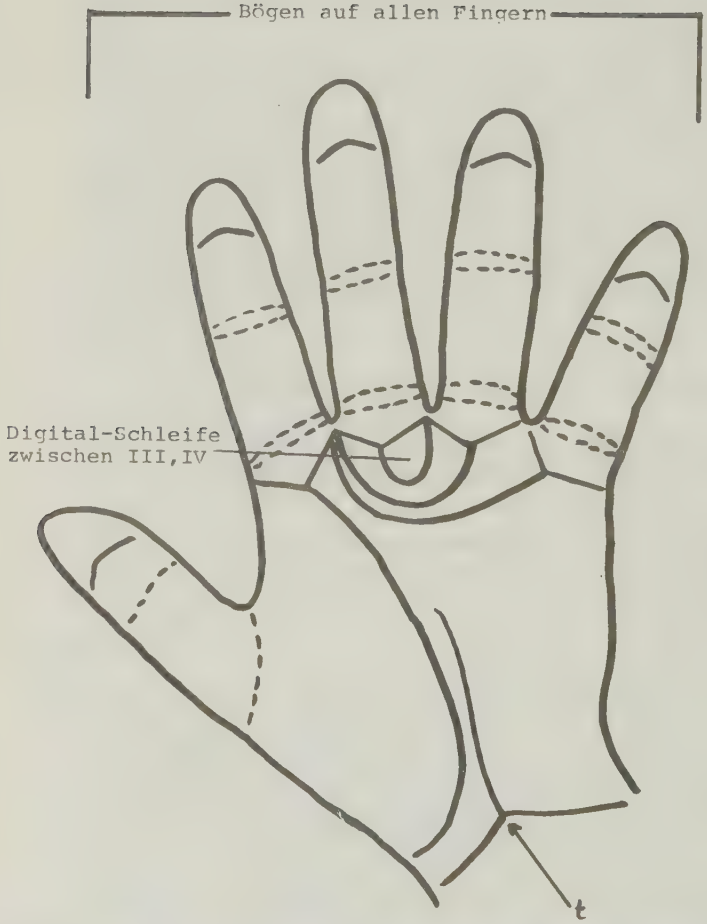
auf 500 Untersuchungen auf. Bei dieser außerordentlich hohen Häufigkeit ist jedoch zu berücksichtigen, daß die pränatale Diagnostik auf Grund entsprechender Indikationen durchgeführt wurde. Die Indikationen waren erhöhtes mütterliches Alter, Trägerinnen balancierter Translokationen und vorausgegangene Aborte. Es handelte sich bei dieser Untersuchungsserie um vorselektiertes Patientengut.

Die Überlebensrate bei Patienten mit Trisomie 18 wird von TAYLOR (212) für 153 Fälle mit einem Mittelwert von 70,85 ± 21,5 Tagen angegeben. Die Untersuchungen von WEBER und SPARKES (241) ergaben, daß nur 10 % der Patienten das erste Jahr überlebten. Ausgesprochen selten sind Fälle mit Überlebenszeiten von 10 Jahren (137,213) und von 15 Jahren (HOOK (76) und SURANA (211)).

Geschlechtsverhältnis und Alter der Eltern

TAYLOR (212) fand bei ihren Untersuchungen 73 % weibliche Fälle, BUTLER (23) fand 77 % weibliche Fälle. Bei WEBER und SPARKES (241) ergab die Untersuchung einen Prozentsatz von 67 % Mädchen. Abweichend hiervon sind die Ergebnisse von SCHINZEL und SCHMID (191) mit acht männlichen zu sieben weiblichen E-Trisomie-Fällen.

Das durchschnittliche Alter der Mütter betrug bei TAYLOR (212) 31,7 Jahre, das der Väter 34,9 Jahre. Untersuchungen von HECHT (84) ergaben Durchschnittsalter von 34,3 Jahren für Mütter und 36,0 Jahren für die Väter der E-Trisomie-Patienten. Bei den 13 Patienten, die von BUTLER (23) untersucht wurden, lauten die Zahlen: 32,2 Jahre für Mütter und 37,0 Jahre für Väter.
Auch die diesbezüglichen Untersuchungen von SCHINZEL und SCHMID (191) ergaben ein relativ hohes mütterliches Durchschnittsalter von 31,7 Jahren, das der Väter betrug 36,3 Jahre.



Typisches Muster der Hautleisten und Furchen bei E-Trisomie

- Abbildung 6 -

Wesentliche Merkmale der E-Trisomien									Tabelle 2a	
Autor Nr.	6	8	12	17	18	19	20	23	57	69
Anzahl der Fälle	3	13	5	1	1	1	1	13	4	1
Körperl. Entw.-Rückstand	3		2			1	1	12		1
Geist. "							1			1
Muskelhypotonie			4						2	
Muskelhypertonie				1	1		1	11		1
Ern.-Schwierigkeiten			4		1			9		1
Mikrognathie	3		4	1	1	1	1	13	2	1
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	3		5	1		1	1	10	3	
Tiefsitzende, normale Ohren					1					1
Vergr. Längsdurchmesser des Kopfes								13		
Prominentes Occiput					1		1			1
Mikrocephalie								6		
Epicanthus					1			7		
Enge Lidspalten	1		5					12		
Kleiner Mund	1			1		1	1	13		
Lippenspalte										
Gaumenspalte										
Hoher gotischer Gaumen	2						1	2	3	
Augenmißbildungen	1		1					4		
Hirnmißbildungen										
Hypertelorismus							1			1
Kurzer Hals									1	
Cutis laxa (Hals)								4	1	
Großer Mamillenabstand			3					9		
Kurzes Sternum	2	13			1		1	6	4	1
Rippenanomalien		13								1
Hypoplast. Clavicula		13						10		
Anom. des Intestinums	2									1
Anomalien der Nieren	1									2
oder Harnleiter										1
Anomalien des Genitaltraktes	2								2	
Angeborener Herzfehler	3	9	5		1	1	1			1
Schmales Becken				1		1				
Hernien								2	1	1
Flexionskontrakturen	3	12	5	1	1	1	1	10	3	1
Ulnare Deviation	1	4				1			3	1
Polydaktylie			1							
Syndaktylie		1	1	1				8	1	1
Pes calcaneo valgus	1	4		1			1	7	4	
Hypoplast. Hallux		13					1	13	3	1
Prominenter calcaneus										
Verringerte Hüftabduktion					1			2	4	1
Bogenmuster auf Fingerb.									1	
Distaler t Triradius										
Vier-Fingerfurche									3	1

Wesentliche Merkmale der E-Trisomien									Tabelle 2b
Autor Nr.	74	75	77	84	92	102	108	120	123
Anzahl der Fälle	2	1	3	3	2	23	5	1	4
Körperl. Entw.-Rückstand				2			2		
Geist. "					1		2		1
Muskelhypotonie				1			3		1
Muskelhypertonie				1	2		1		
Ern.-Schwierigkeiten									1
Mikrognathie		1	3	3	2	21	3	1	3
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	2	1	3	3	2		4		4
Tiefsitzende, normale Ohren								1	
Vergr. Längsdurchmesser des Kopfes	2	1							
Prominentes Occiput			2	1		15	3	1	3
Mikrocephalie	2						3		1
Epicanthus					2				
Enge Lidspalten	2								
Kleiner Mund			3						
Lippenspalte			1				2		
Gaumenspalte							2		
Hoher gotischer Gaumen			3	1				1	3
Augenmißbildungen			2				1		1
Hirnmißbildungen	2		1				1		
Hypertelorismus	2						3		
Kurzer Hals	1		1				4		3
Cutis laxa (Hals)		1					1		
Großer Mamillenabstand				2	1		1		
Kurzes Sternum	1			3	1	2	1		3
Rippenanomalien						14			
Hypoplast. Clavicula						6	1		
Anom. des Intestinums							3		2
Anomalien der Nieren oder Harnleiter	1		1				3	1	2
									2
Anomalien des Genitaltraktes				1	2		2		
Angeborener Herzfehler	2	1	2	2	2	19	5	1	3
Schmales Becken				2	2	9	3		
Hernien			2			13			2
Flexionskontrakturen		1	3	3			5	1	4
Ulnare Deviation				2			2		
Polydaktylie									
Syndaktylie			1		2	14	1	1	
Pes calcaneo valgus				2	1		1		2
Hypoplast.Hallux		1	1	2			4		
Prominenter Calcaneus				1					2
Verringerte Hüftabduktion				2		9	1	1	
Bogenmuster auf Fingerb.					1		5		
Distaler t Triradius							5		
Vier-Fingerfurche		1	1	1					3

Wesentliche Merkmale der E-Trisomien									Tabelle 2c	
Autor Nr.	128	142	144	152	154	155	156	158	172	184
Anzahl der Fälle	1	3	2	1	1	2	1	2	11	1
Körperl.Entw.-Rückstand		2	1		1			1		
Geist. "		2			1					1
Muskelhypotonie	1									
Muskelhypertonie	1			1	1			2		1
Ern.-Schwierigkeiten		1				1				
Mikrognathie			1			2		2		1
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	1	3		1	1	2		2		1
Tiefsitzende, normale Ohren			1							
Vergr. Längsdurchmesser des Kopfes				1						
Prominentes Occiput					1	1		2		1
Mikrocephalie							1	1		
Epicanthus				1						
Enge Lidspalten							1			
Kleiner Mund		2		1			1	1		
Lippenspalte										
Gaumenspalte			1							
Hoher gotischer Gaumen		3			1					
Augenmißbildungen			2	1	1					1
Hirnmißbildungen										
Hypertelorismus										
Kurzer Hals				1						
Cutis laxa (Hals)					1					1
Großer Mamillenabstand		2								1
Kurzes Sternum		2		1				1		1
Rippenanomalien		2		1	1			2	11	1
Hypoplast. Clavicula										
Anom. des Intestinums		2				2	1			
Anomalien der Nieren	1	2	2			2	1			
oder Harnleiter						1				
Anomalien des Genitaltraktes	1							1		
Angeborener Herzfehler		3	2		1	2	1	1		1
Schmales Becken		2		1						1
Hernien				1			1	1		
Flexionskontrakturen	1	2	1	1		2	1	2		1
Ulnare Deviation		1								1
Polydaktylie										
Syndaktylie		1		1						
Pes calcaneo valgus		1	2					1		1
Hypoplast. Hallux				1						
Prominenter calcaneus			1					1		
Verringerte Hüftabduktion					1			1		
Bogenmuster auf Fingerb.				1				2		
Distaler t Triradius								2		
Vier-Fingerfurche										

Wesentliche Merkmale der E-Trisomien										Tabelle 2d	
Autor Nr.	187	190	191	205	206	212	216	219	220	221	225
Anzahl der Fälle	1	6	15	1	2	15	5	3	1	1	7
Körperl.Entw.-Rückstand	1	6	14	1		13		3	1		5
Geist. "		6	15	1				3	1		4
Muskelhypotonie						4			1		
Muskelhypertonie			8			4		2			5
Ern.-Schwierigkeiten			14					3			
Mikrognathie		6	11			12	1	3		1	7
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	1	6	14			12	2	3	1		7
Tiefsitzende, normale Ohren			1	1						1	
Vergr. Längsdurchmesser des Kopfes	1		6		1	11					
Prominentes Occiput	1	5	6					3			5
Mikrocephalie			7			2					
Epicanthus		2	5		1	4	1			1	
Enge Lidspalten			9		2		2				
Kleiner Mund			6			4	2	3	1		1
Lippenspalte		1	5		1	1					
Gaumenspalte			5	1			1				
Hoher gotischer Gaumen		6	4			4		1		1	1
Augenmißbildungen		1	8			8					
Hirnmißbildungen	1		5				3				
Hypertelorismus			8			7					
Kurzer Hals				1		7					
Cutis laxa (Hals)									1		
Großer Mamillenabstand		6						2			
Kurzes Sternum	1	6	7			8		2			6
Rippenanomalien											
Hypoplast.Clavicula										1	
Anom. des Intestinums	1		10				4	2	1		
Anomalien der Nieren	1	3	8	1			4	1			4
oder Harnleiter			4								2
Anomalien des Genitaltraktes	1		12			3	2				1
Angeborener Herzfehler	1		12	1			4	1	1	1	5
Schmales Becken	1	6		1				3			
Hernien		6	4	1		3		2	1		6
Flexionskontrakturen		6	12			13	2	3		1	7
Ulnare Deviation							1				7
Polydaktylie						1	1				
Syndaktylie	1	3	4			5	2		1	1	
Pes calcaneo valgus	1	5	4	1		8					5
Hypoplast. Hallux		6	9	1		12	1				
Prominenter calcaneus											6
Verringerte Hüftabduktion	1	6	4		1	5		2		1	6
Bogenmuster auf Fingerb.		6	3/3.							1	
Distaler t Triradius											
Vier-Fingerfurche		5	3/3.								

Wesentliche Merkmale der E-Trisomien					Tabelle 2e	
Autor Nr.	234	242	250	255	Gesamtzahl = 188+	Häufigkeit in %
Anzahl der Fälle	1	12	5	1		
Körperl. Entw.-Rückstand	1	12		1	87	49,15
Geist. "	1			1	42	23,73
Muskelhypotonie	1			1	19	10,73
Muskelhypertonie			5		49	27,68
Ern.-Schwierigkeiten					35	19,77
Mikrognathie	1	12		1	125	70,62
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	1	5		1	107	60,45
Tiefsitzende, normale Ohren		7			14	7,91
Vergr. Längsdurchmesser des Kopfes		8			44	24,86
Prominentes Occiput					53	29,94
Mikrocephalie	1			1	25	14,28
Epicanthus					25	14,28
Enge Lidspalten	1			1	36	20,34
Kleiner Mund				1	43	24,30
Lippenspalte					11	6,21
Gaumenspalte					10	5,65
Hoher gotischer Gaumen					37	20,90
Augenmißbildungen		6			37	20,90
Hirnmißbildungen					14	7,91
Hypertelorismus	1		5		28	15,82
Kurzer Hals	1				20	11,30
Cutis laxa (Hals)					10	5,65
Großer Mamillenabstand					24	13,56
Kurzes Sternum		12		1	87	49,15
Rippenanomalien					46	24,47
Hypoplast. Clavicula					31	17,51
Anom. des Intestinums		3			34	19,21
Anomalien der Nieren				1	42	23,73
oder Harnleiter					10	5,65
Anomalien des Genitaltraktes	1	5		1	37	20,90
Angeborener Herzfehler	1	11		1	108	61,02
Schmales Becken					33	18,64
Hernien					47	26,55
Flexionskontrakturen	1	9	5	1	121	68,36
Ulnare Deviation					30	16,95
Polydaktylie					3	1,69
Syndaktylie					52	29,38
Pes calcaneo valgus	1	6		1	59	33,33
Hypoplast. Hallux		6			75	42,37
Prominenter calcaneus					10	5,65
Verringerte Hüftabduktion				1	50	28,25
Bogenmuster auf Fingerb.		12			36	21,82
Distaler t Triradius		2			7	4,24
Vier-Fingerfurche		2			20	12,12

+)Die Häufigkeit in % ist bezogen auf eine Gesamtzahl von 177 Fällen; die 11 Fallbeschreibungen des Autors Nr. 172 berücksichtigen nur Rippenano-

Fälle von E-Trisomie aus dem Kaiserin-Auguste-Victoria-Kinderkrankenhaus Berlin (KAVH)

In dem zur Verfügung stehenden Zeitabschnitt von dreieinhalb Jahren gelangten 1.104 Patienten zur Untersuchung. Hierbei wurden insgesamt nur sechs Fälle von E-Trisomie gefunden, die von SHIBATA und Mitarbeitern (197) cytogenetisch gesichert wurden. Nachfolgend sollen diese Fälle näher beschrieben werden:

Fall 1

Es handelt sich um das zweite Kind einer 42-jährigen Frau, das am 17.11.1970 in der 34. Schwangerschaftswoche geboren wurde. Das Geburtsgewicht betrug 2.200 Gramm. Der Verlauf der Schwangerschaft war komplikationslos. Beide Eltern sowie deren erstes Kind waren gesund. Die Aufnahme des männlichen Neugeborenen in stationäre Behandlung erfolgte wegen einer generalisierten Zyanose, Zeichen von Unreife und multipler Fehlbildungen. Die Bewertung nach dem Apgar-Schema betrug 5 Punkte (nach 1 Minute). Die klinische Untersuchung ergab folgende Befunde:

Hornhauttrübungen beidseitig; antimongoloide Lidachsenstellung; Sattelnase; tiefstehende, mißgebildete Ohren; Lippenspalte links; hoher, spitzbogiger Gaumen; Hypoplasie der Clavicula beidseitig; Rippenanomalie (dünne, hypoplastische Rippen); kurzes Sternum; Radiusaplasie links, Klinodaktylie; Fingerstellungsanomalie; Vierfingerfurche links und rechts, Schaukelstuhlfüße, Hodenhypoplasie; Hypospadie. Darüberhinaus fand sich eine verzögerte motorische Entwicklung und geistige Retardierung; der Muskeltonus war unauffällig.

Das Kind verstarb 62 Stunden post partum infolge nicht zu beeinflussenden Kreislaufversagens.

Eine Sektion wurde am Folgetage durchgeführt.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Hirnmißbildungen (Hydrocephalus internus, Mikrogyrie); Meningomyelocele; Lippenspalte; doppeltes Gaumenzäpfchen; Claviculahypoplasie; Hypoplasie einiger Rippen und Fehlen der beiden caudalen Rippen links; Sternumhypoplasie; Hüftgelenkspfannendysplasie; Penishypoplasie und Hypospadie; Skrotumhypoplasie; Leistenhoden beidseitig; Nebennieren und Thymushypoplasie; Hufeisenniere; Herzdilatation; Sklerose der Einflußbahn der Vena cava.

Die cytogenetische Untersuchung aus den Blutzellen (Lymphocyten) ergab den Karyotyp 47 xy 18+. Die Untersuchung der Fibroblasten ergab ebenfalls den Karyotyp 47 xy 18+.

Die Auswertung der Dermatoglyphen ergab das für E-Trisomie typische Bild von häufigem Auftreten von Bögen auf den Fingerbeeren.

Fall 2

Nach drei früheren gesunden Spontangeburten wurde das Kind als erster Zwilling am 17.3.71 mit einem Gewicht von 1.790 Gramm von einer 42-jährigen Frau nach normalem Schwangerschaftsverlauf geboren. Der zweite Zwilling war gesund und hatte einen normalen Karyotyp. Auch die Eltern sowie die früher geborenen Kinder waren gesund (cytogenetische Untersuchungen an diesen Personen konnten nicht durchgeführt werden). Die Aufnahme des weiblichen Säuglings in stationäre Behandlung erfolgte wegen deutlicher Unreife.

Die klinische Untersuchung ergab folgende Auffälligkeiten:

Prominentes Occiput; tiefsitzende, mißgebildete Ohren; Mikrognathie; Sattelnase; hoher, gotischer Gaumen; kurzer Hals; kurzes Sternum; Fingerstellungsanomalie; Syndaktylie der Zehen.

Das Kind verstarb am Tage der Geburt infolge Herzversagens.

Bei der Sektion fanden sich zusätzlich folgende Befunde:

Dystelektatische Lungen mit hyalinen Membranen; mangelndes subcutanes Fettgewebe; offenes Foramen ovale; offener Ductus Botalli; Atresie der Mitralklappe; Ventrikelseptumdefekt; Ureter duplex rechts; abnormale Leberlappung.

Die cytogenetische Untersuchung ergab den Karyotyp 47 xx 18+ und wurde aus den Blutzellen durchgeführt.

Die Untersuchung der Dermatoglyphen konnte nicht durchgeführt werden, da der Säugling noch am Tage seiner Geburt verstarb und aus organisatorischen Gründen auch post mortem kein Befund mehr erhoben werden konnte.

Fall 3

Das weibliche Kind wurde nach unauffälliger Schwangerschaft als zweites Kind einer 41-jährigen Mutter 24 Tage nach dem errechneten Termin am 27.10.70 spontan geboren, das Geburtsgewicht betrug 2.000 Gramm. Während der Geburt kam es zu starken Veränderungen der kindlichen Herztöne. Die Eltern und das früher geborene Kind waren gesund.

Die Aufnahme in die Kinderklinik erfolgte wegen schlechten Allgemeinzustandes, unregelmäßiger Atmung und Akrocyanose.

Die klinische Untersuchung ergab folgende Auffälligkeiten:

Verzögerung der motorischen Entwicklung; Reifestörung; Minderwuchs; Untergewicht; prominentes Occiput; Sattelnase; Mikrognathie; tiefsitzende, mißgebildete Ohren; kurzer Hals; kurzes Sternum; Fingerstellungsanomalie mit auffallend langen spindelförmigen Fingern; Vierfingerfurche beidseits; Syndaktylie der Zehen; Schaukelstuhlfüße; Kryptorchismus.

Das Kind verstarb 36 Stunden post partum unter den Zeichen eines nicht zu beeinflussenden Herzversagens.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Aortenisthmusstenose mit hypoplastischer Aorta ascendens; offener Ductus Botalli; Vorhofseptumdefekt; Ventrikelseptumdefekt; der rechte Ventrikel ist hypertrophiert und dilatiert.

Die cytogenetische Auswertung der Lymphocyten ergab 47 xy 18+ Inversion B^+ q^-.

Die Auswertung der Dermatoglyphen ergab folgendes Bild:

An allen Fingern und Zehen fast ausschließlich Bogenmuster.

Fall 4

Nach einer 6 Jahre zurückliegenden ersten Schwangerschaft wurde das männliche Kind in der 36. Schwangerschaftswoche am 6.8.71 spontan von einer 45-jährigen Frau geboren. Das Geburtsgewicht des sehr unreifen Kindes betrug 1.200 Gramm. Die Eltern sowie die 6-jährige Schwester waren gesund. Die Aufnahme des Kindes erfolgte wegen Unreife, Unterkühlung und generalisierter Cyanose.

Die klinische Untersuchung ergab folgende Auffälligkeiten:

Verzögerte stato-motorische Entwicklung; Minderwuchs; Untergewichtigkeit; Reifestörung; tiefsitzende, mißgebildete Ohren; hoher, schmaler Gaumen; Mikrognathie; Hypotonie der Muskulatur; Klinodaktylie; Gelenküberstreckbarkeit; Brachytarsie; Vierfingerfurche beidseitig; Vierzehenfurche beidseitig; Schaukelstuhlfüße rechts.

Am zweiten Lebenstag verstarb der Säugling an Herz- und Kreislaufversagen. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Hypoplasie des linken Ventrikels; ausgedehnter Ventrikelseptumdefekt; offenes Foramen ovale; Dextropositio der Aorta; Hypoplasie der Nebennieren und des Thymus, beidseitige laterale Patellaluxation.

Die cytogenetische Auswertung der Lymphocyten ergab den Karyotyp 47 xy 18+, die Untersuchung der Fibroblasten ergab ebenfalls diesen Karyotyp.

Die Untersuchung der Dermatoglyphen konnte wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes des Säuglings nicht durchgeführt werden.

Fall 5

Das weibliche Kind wurde nach unauffälliger Schwangerschaft in der 40. Schwangerschaftswoche von einer 19-jährigen Frau am 16.11.1969 geboren. Das Geburtsgewicht betrug 1.680 Gramm. Die Eltern waren gesund. Die Aufnahme in die Kinderklinik erfolgte wegen mäßigen Allgemeinzustandes, leichter Cyanose sowie Atmungsunregelmäßigkeit.

Die klinische Untersuchung ergab folgende Auffälligkeiten:

Minderwuchs; Gedeihstörungen; prominentes Occiput; Sattelnase; tiefsitzende, mißgebildete Ohren; Mikrognathie; kurzer Hals; kurzes Sternum; Fingerstellungsanomalie; Schaukelstuhlfüße.

Das Kind verstarb am 19. Lebenstage unter den Zeichen des Herzversagens.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Weit offenes Foramen ovale; Ventrikelseptumdefekt; weit offener Ductus Botalli; Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels.

Die cytogenetische Auswertung der Lymphocyten ergab den Karyotyp 47 xx 18+.

Die Dermatoglyphen wurden nicht untersucht.

Fall 6

Das männliche Kind wurde nach unauffälliger Schwangerschaft in der 39. Schwangerschaftswoche von einer 39-jährigen Frau als deren viertes Kind am 19.3.1972 geboren. Das Geburtsgewicht betrug 2.450 Gramm. Eltern und Geschwister waren gesund. Die Aufnahme des Säuglings in das Kinderkrankenhaus erfolgte wegen generalisierter Cyanose sowie multipler Fehlbildungen.

Die klinische Untersuchung ergab folgende Auffälligkeiten:

Mikrocephalie; antimongoloide Lidachsenstellung; Sattelnase; tiefsitzende, mißgebildete Ohren; Mikrognathie; kurzer Hals; kurzes Sternum; schildförmiger Thorax; Hypertonie der Muskulatur; Syndaktylie, Gelenküberstreckbarkeit; Fingerstellungsanomalie; Schaukelstuhlfüße.

Am 16.6.1972 verstarb das Kind infolge Herz- und Kreislaufversagens bei Bronchopneumonie.

Bei der Sektion fanden sich folgende zusätzliche Befunde:

Mangelhafter Bogenschluß; Asymmetrisches Becken; Omphalocele; Makrotation; ausgedehnter Ventrikelseptumdefekt; reitende Aorta; offener Ductus Botalli; Uretheratresie rechts; Meckel'sches Divertrikel.

Die cytogenetische Auswertung der Lymphocyten ergab den Karyotyp 47 xy 18+.

Die Auswertung der Dermatoglyphen ergab auch in diesem Fall das deutlich vermehrte Vorhandensein von Bögen auf den Fingerbeeren. Zusätzlich fanden sich anomale Hauptfurchen.

Aus den Tabellen 3 bis 6 sind die Einzelheiten über die angeführten Fälle zu entnehmen.

Allgemeine Daten der E-Trisomien aus dem KAVH — Tabelle 3

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Alter des Vaters	20	45	unbek.	53	43	43
Alter der Mutter	19	41	42	40	42	45
Geburten bisher	-	1	1	3	3	1
Aborte bisher	-	unbek.	unbek.	1	-	ø
Schwangerschafts-verlauf	o. B.	o.B. 3 Wo.n.ET.	o. B.	Blutung	Gestose	o. B.
Schwangerschafts-dauer	40	43	34	39	38	36
Geburt	spontan	spontan	Sectio	spontan	Sectio	spontan
Geburtsgewicht	1680	2000	2200	2450	1790	1200
Körperlänge	42	46	49	46	40,5	36
Überlebensdauer	19 Tage	36 Std.	19 Std.	89 Tage	10 Std.	2 Tage
Plazenta	hypopl.	?	hypopl.	?	etwas hypopl.	hypopl.

Klinische Daten der E-Trisomie aus dem KAVH						Tabelle 4
	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Reife-/Gedeihstörungen	/+	+/				+/
Untergewicht bei Geburt		+				+
Minderwuchs	+	+				+
Anfallsleiden		+		+		+
geist./mot. Entw.-Störung	/+		+/+	/+		/+
Hyper/Hypotonie der Musk.				+/	/+	/+
Hydrocephalus	+		+			
Hypertelorismus						+
Mikrocephalie						+
Augenanomalie			+			
mong./antimong. Lid-achsenstellung			/+	/+		/+
Sattelnase	+	+	+	+		+
tiefs., mißgeb. Ohren	+	+	+	+	+	+
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte		+	+			
kleiner Mund	+			+		+
hoher, schmaler Gaumen		+	+			+
Zahnanomalie			+			+
Mikrognathie	+	+	+	+	+	+
kurzer Hals		+	+	+	+	+
Sternumverkürzung/ Rippenanomalie	+/	+/	+/+	+/	+/	+/
Herzfehler	+	+	+	+	+	+
Malrotation			+	+		
Nieren/Blasenfehlbildung			+/+	+/+	+/+	
Encephalo-Myelocele			+			
Anomalien des Genitale	+		+			
Anomalien des Intestinums					+	
Klinodaktylie			+			+
Syndaktylie		+		+	+	
Gelenküberstreckbarkeit	+	+		+		+
Fingerstellungsanomalie	+	+	+	+	+	+
Schaukelstuhlfüße	+		+			+
Klumpfüße				+	+	
abgeflachter Beckenwinkel			+	+		

Cytogenetische Daten der E-Trisomien aus dem KAV H						Tabelle 5
	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Zahl der Zellen im Blut	50	34	20	40	22	31
Karyotyp	47 xx 18+	47 xy 18+ Inv. B+q-	47 xy 18+	47 xy 18+	47 xx 18+	47 xy 18+
Zahl der Zellen (Fibroblasten)	-	-	20	-	-	20
Karyotyp			47 xy 18+			47 xy 18+

Befunde der Dermatoglyphen der E-Trisomie aus dem KAVH			Tabelle 6
	Fall 1	Fall 3	Fall 6
Finger-Muster	6 A, 2 U, 1 TA I links fehlt	8 A, 1 R, 1 U (R bei I links n = 0,22%)	10 A
trc	?	7	0
Zehen-Muster	10 A	6 A, 3 F, 1 ?	10 A
trc	0	?	0
Palma	VFF li. u. re. Sekundärfurchen +++	VFF re. VFF-Brücke li. Sekundärfurchen +++	abnormale Hauptfurchen
Planta	re. D.0.0.P. li. D.0.P.0.	re. D.0.0.0. li. A^f.0.0.0. A^fn: 0,6%) Sandalenfurche li. u. re.	re. A^t.0.P.0. li. D.0.0.0. (A^tn: 0,8%)

Es wurden die international gebräuchlichen englischen Abkürzungen gewählt:

A = einfacher Bogen
TA = Tannenbogen
U = Ulnare Schleife
R = Radiale Schleife
F = Fibulare Schleife
trc = Gesamtleistenzahl
A^f = fibularer Bogen
A^t = tibialer Bogen

2.2 $18q^-$ Syndrom in der Literatur

Über die Defizienz am langen Arm des Chromosoms 18 ($18q^-$) berichten verschiedene Autoren (32,41,45,47, 52,60,78,99,100,107,116,117,124,139,146,178,192,194, 208,210,230,243,244,249,256) in insgesamt 44 Fällen. Die cytogenetische Untersuchung wurde in jedem Fall durchgeführt und erbrachte den Karyotyp $18q^-$. Fallbeschreibungen, die zwar die klinische Symptomatologie dieses Syndroms boten, deren Karyotyp jedoch durch zusätzliche Strukturanomalien irgendeiner Form abwich, sind hier nicht berücksichtigt worden.

Klinisches Bild, cytogenetischer Befund

Die klinischen Merkmale aller dieser Fälle sind weitgehend einheitlich und aus der Tabelle 7 a-e zu entnehmen. Obgleich die Symptomatik insgesamt dem Bild der E-Trisomie ähnelt, gibt es jedoch einige typische Unterschiede.

1. Tief heruntergezogene Mundwinkel (Karpfenmund)
2. Dysplasie des mittleren Anteils des Gesichtsschädels
3. Typische Ohrmuschelkonfiguration (stark eingerollte Helix und/oder Antitragus, häufig verbunden mit engen oder atretischen Gehörgängen)

Das cytogenetische Kennzeichen ist der Verlust von etwa 50 % des langen Armes des Chromosoms 18.
Der Verlust genetischen Materials kann durch viele Mechanismen hervorgerufen werden, so zum Beispiel durch familiäre Translokation (47,100,113,130,207) oder Vererbung des veränderten Chromosoms durch ein Elternteil, wo es auch in einer Mosaikform vorgelegen haben kann (LUZATTI 1971 (131)).

Hautleisten und -furchen

Bei dem 18q⁻ Syndrom werden sehr häufig mehr als fünf Bogenmuster auf den Fingerbeeren gefunden (113, 130, 249) PREUS und FRASER (170) kommen in ihrer Untersuchung an 25 Fällen aus der Literatur zu ähnlichen Ergebnissen: 28 % der Untersuchten hatten acht oder mehr Bogenmuster auf den Fingerbeeren; in 29 % wurde eine bilaterale Vierfingerfurche gefunden. PLATO (167) weist auf das gehäufte Auftreten der D-Linie mit transversalem Verlauf hin.

Häufigkeit und Überlebensrate

Bislang liegen noch keine annähernd genauen Zahlen über die Häufigkeit der partiellen Monosomien des Chromosoms 18 und insbesondere des 18q⁻ Syndroms vor. Untersuchungen von PASSARGE 1970 (157) ergaben keinen Fall einer partiellen Monosomie des Chromosoms 18 unter 12.500 Untersuchten. LURIE und LAZJUK (130) schätzten vorläufig die Häufigkeit auf 1:60.000 Lebendgeburten.

Die Überlebensdauer ist auf Grund der geringeren und leichteren Organmißbildungen relativ lang. In einer Zusammenstellung (157) wiesen 17 von 56 Patienten Überlebenszeiten bis zu fünf Jahren auf, hiervon wurden wiederum 13 Patienten bis zu 10 Jahre alt, und ein Kind war zum Untersuchungszeitpunkt bereits 15 Jahre alt.

Geschlechtsverhältnis und Alter der Eltern

Das Geschlechtsverhältnis entspricht der Verteilung der Normalbevölkerung (SCHINZEL und Mitarbeiter 1975 (192)).

Das Alter der Eltern ist durchschnittlich höher als in der Normalbevölkerung; LURIE und LAZJUK (130) geben folgende Zahlen an: 26,48 Jahre für die Mütter und 29,66 Jahre für die Väter, bei KUNZE und Mitarbeitern (106) finden sich ähnliche Angaben von 27,3 und 30,2 Jahren. SCHINZEL und Mitarbeiter (192) geben für die Mütter ein Durchschnittsalter von 27,0 und für die Väter von 29,2 Jahren an.

Wesentliche klinische Merkmale des 18q⁻ Syndroms — Tabelle 7a

Autor Nr.	32	41	45	47	52	60	78
Anzahl der Fälle	1	1	1	1	2	1	1
Geschlecht	w	w	m	m	w w	w	w
Geburtsgewicht in g	2.350	3.150	2.590	2.750	2.510*	2.495	2.300
Körperl.Entw.-Rückstand	+	+	+	+	- +	+	+
Geist. "	+	+	+	+	+ +	+	+
Hypotonie der Muskulatur	+		-		+ +		+
Dysplasie des Mittelgesichts	+		+		- +		+
Tiefsitzende Ohren	+	+	+	+	+ +	-	+
Prominenter Antihelix und Antitragus	+		+	-	- -	-	+
Atresie oder Stenose der Gehörgänge	-		+		- -	-	+
Hypertelorismus	+	+	+		+ +		+
Epicanthus	+		-	-	+ +		-
Augenanomalien		+		+	+ +	+	-
Patholog.Augenhintergrund				+	+ +		+
Strabismus				+	- +		-
Nystagmus					- +		+
Mikrocephalie	+		-	+	- +	-	+
Gaumenanomalien	+				+ -	+	+
Abfallende Mundwinkel	+	+	+	+	+ +		+
Progenie					- +	-	+
Rippenanomalien			+				
Angeborener Herzfehler	-	+	-		- -		-
Coxa valga	+	+	-				+
Genitalanomalien	-			+			+
Flexionskontrakturen		+	+	+	+ -		+
Spindelfinger	+	+	+	+	- +		+
Pes calcaneo valgus		+		+	+ -		
Vermehrte Wirbelbildung auf Fingerbeeren			+		+ +		+
Vermehrte ulnare Schleifenbildung auf Fingerbeeren			+			+	
Axialer Triradius t' bis t'''	-		+		- -		+
Vier-Fingerfurche	-		+			+	

* Durchschnittsgewicht des Falles

Wesentliche klinische Merkmale des 18q⁻ Syndroms						Tabelle 7b
Autor Nr.	99	100	107	116	117	124
Anzahl der Fälle	2	1	1	2	1	1
Geschlecht	w m	m	m	m w	w	w
Geburtsgewicht in g	2.615*	3.000	2.840	2.550*	3.835	3.440
Körperl. Entw.-Rückstand	+ +	+	+	+ +	+	+
Geist. "	+ +		+	+ +	+	+
Hypotonie der Muskulatur	- +		+	- +	+	-
Dysplasie des Mittelgesichts	+ +		+	+ +	+	+
Tiefsitzende Ohren	- +			- +		+
Prominenter Antihelix und Antitragus	- -	-	+	+ +	-	+
Atresie oder Stenose der Gehörgänge	- -	+	+	+ +	+	+
Hypertelorismus	+ +	-		+ +		+
Epicanthus	+ +	-	-	- +	-	-
Augenanomalien	+ -	+	-	- +		-
Patholog. Augenhintergrund	+ -			+ +		
Strabismus	+ -			- -		
Nystagmus	- +			- +		+
Mikrocephalie	+ +	+	+	+ +	+	+
Gaumenanomalien	- -		+	+ +		
Abfallende Mundwinkel	+ +			+ +	+	+
Progenie	+ +			+ +		-
Rippenanomalien	- +			- +		
Angeborener Herzfehler	- +		+	+ +		+
Coxa valga	+ +			+ +		
Genitalanomalien	- +	+	+	- +		-
Flexionskontrakturen	+ -	-	+	+ +		-
Spindelfinger	- +	-	+	+		-
Pes calcaneo valgus		-				+
Vermehrte Wirbelbildung aus Fingerbeeren	+ +	+	+	+ +	-	
Vermehrte ulnare Schleifenbildung auf Fingerbeeren						
Axialer Triradius t' bis t'''	+ -			+ +		
Vier-Fingerfurche	- -					

* Durchschnittsgewicht der Fälle

Wesentliche klinische Merkmale des 18q⁻ Syndroms													Tabelle 7c
Autor Nr.	139	146	178	192			194	208					
Anzahl der Fälle	1	1	1	3			1	5					
Geschlecht	w	w	w	m	m	w	m	w	w	w	w	w	
Geburtsgewicht in g	3.450	3.330	3.250	-			2.900	2.038*					
Körperl. Entw.-Rückstand	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Geist. "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Hypotonie der Muskulatur	+	+	+	+	+	+	+						
Dysplasie des Mittelgesichts	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	
Tiefsitzende Ohren	+	+	-										
Prominenter Antihelix und Antitragus	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
Atresie oder Stenose der Gehörgänge	+	+		+	-	+	+	-	-	-	-	-	
Hypertelorismus	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	
Epicanthus	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
Augenanomalien	+	-	+	+	-	+	+						
Patholog. Augenhintergrund		+					-						
Strabismus	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	
Nystagmus		+		+	+	+	+						
Mikrocephalie	+	+	+	-	-	-		+	+	+	+	+	
Gaumenanomalien				+	-	+	+						
Abfallende Mundwinkel	+	+	+	+	-	-							
Progenie			+										
Rippenanomalien	+		+										
Angeborener Herzfehler			+	-	-	-		-	-	-	-	-	
Coxa valga	-		+	+	+	-							
Genitalanomalien	+		+	+	+	-							
Flexionskontrakturen	+		-	+	+	+		-	-	-	-	-	
Spindelfinger		+											
Pes calcaneo valgus		+	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
Vermehrte Wirbelbildung auf Fingerbeeren	-			+	+	+	+	-	-	+	-	-	
Vermehrte ulnare Schleifenbildung auf Fingerbeeren			+	-	-	-							
Axialer Triradius t' bis t'''				+	-	-		-	-	-	-	-	
Vier-Fingerfurche													

* Durchschnittsgewicht des Falles

Wesentliche klinische Merkmale des 18q⁻ Syndroms														Tabelle 7d
Autor Nr.	210		230		243				244					
Anzahl der Fälle	2		1	1	4				6					
Geschlecht	w	m	1	m	w	w	m	m	w	w	m	m	m	m
Geburtsgewicht in g	2.200*		2.000	4.200	3.055*				3.142*					
Körperl. Entw.-Rückstand	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Geist. "	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypotonie der Muskulatur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dysplasie des Mittelgesichts	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Tiefsitzende Ohren	+	+	+	+										
Prominenter Antihelix und Antitragus			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Atresie oder Stenose der Gehörgänge	+	+		-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Hypertelorismus	+	-	+	-					-	+	+	-	-	+
Epicanthus		+	+	+										
Augenanomalien		+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Patholog.Augenhintergrund				-										
Strabismus			-	-										
Nystagmus			-	-	+	+	+	-						
Mikrocephalie	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-
Gaumenanomalien	-	+		+					-	+	-	-	-	-
Abfallende Mundwinkel		+	+	+					+	+	+	+	+	+
Progenie	-	-	-	-					-	-		-	-	-
Rippenanomalien				-					-	-	-	-	-	+
Angeborener Herzfehler	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+
Coxa valga				+					-	-	-	-	-	-
Genitalanomalien			-	+					+	-	+	-	-	+
Flexionskontrakturen	+			-					-	-	-	-	-	-
Spindelfinger	+	+	+	+					-	-	-	-	-	-
Pes calcaneo valgus		+		+					+	-	+	+	+	-
Vermehrte Wirbelbildung auf Fingerbeeren	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vermehrte ulnare Schleifenbildung auf Fingerbeeren														
Axialer Triradius t' bis t'''	+	+	+											
Vier-Fingerfurche														

* Durchschnittsgewicht der Fälle

Wesentliche klinische Merkmale des 18q⁻ Syndroms				Tabelle 7e
Autor Nr.	249	256	Gesamtzahl	Häufigkeit
Anzahl der Fälle	1	1	= 44	in %
Geschlecht	w	w		
Geburtsgewicht in g	3.250	3.050		
Körperl. Entw.-Rückstand	-	+	40	90,91
Geist. "	+	+	42	95,45
Hypotonie der Muskulatur		+	30	68,18
Dysplasie des Mittelgesichts	+		30	68,18
Tiefsitzende Ohren			16	36,36
Prominenter Antihelix und Antitragus			26	59,09
Atresie oder Stenose der Gehörgänge	-		23	52,27
Hypertelorismus	+		22	50,0
Epicanthus	+		13	29,54
Augenanomalien	+	+	25	56,82
Patholog. Augenhintergrund	+		9	20,45
Strabismus	+		10	22,73
Nystagmus	-		13	29,54
Mikrocephalie	+	+	31	70,45
Gaumenanomalien			13	29,54
Abfallende Mundwinkel	+		27	61,36
Progenie			7	15,91
Rippenanomalien	+	-	7	15,91
Angeborener Herzfehler	+		17	38,64
Coxa valga			11	25,0
Genitalanomalien	-		14	31,82
Flexionskontrakturen	-		14	31,82
Spindelfinger	-	-	15	34,09
Pes calcaneo valgus	-		11	25,0
Vermehrte Wirbelbildung auf Fingerbeeren	+		29	65,91
Vermehrte ulnare Schleifenbildung auf Fingerbeeren	+		4	9,09
Axialer Triradius t' bis t'''	+		10	22,73
Vier-Fingerfurche	-		2	4,54

$18q^-$ Fallbericht aus dem Kaiserin-Auguste-Victoria-Kinderkrankenhaus Berlin (KAVH)

Während des vorgenannten Zeitraums gelangte lediglich ein Fall von $18q^-$ Syndrom zur Untersuchung. Hierüber berichtet auch WALDENMEYER (235).

Es handelt sich um einen 3 1/2-jährigen Jungen ohne Geschwister. Der Vater war zur Zeit der Geburt des Kindes 27 und die Mutter 21 Jahre alt. Die Schwangerschaft und Geburt verliefen komplikationslos. Das Geburtsgewicht betrug 4.200 Gramm; die Körperlänge betrug 55 cm. Die Aufnahme des Säuglings in stationäre Behandlung erfolgte wegen häufiger rezidivierender Pneumonien.

Die Untersuchung im Alter von 3 1/2 Jahren ergab einen körperlichen Entwicklungsrückstand sowie diverse Auffälligkeiten:

Mikrocephalie; Hypertelorismus; Epicanthus; platter Nasenrücken; Karpfenmund; hoher, gotischer Gaumen; Retraktion des Mittelgesichts; prominente Helix und Antihelix; Schaukelstuhlfüße beidseitig; mäßiggradige Coxa valga beidseits; Kryptorchismus und Penishypoplasie. Als zusätzliches Merkmal fand sich ein Immundefekt - das Fehlen von IgA im Serum.

Die cytogenetische Untersuchung an Lymphocyten und Fibroblasten ergab den Karyotyp 46 xy $18q^-$.

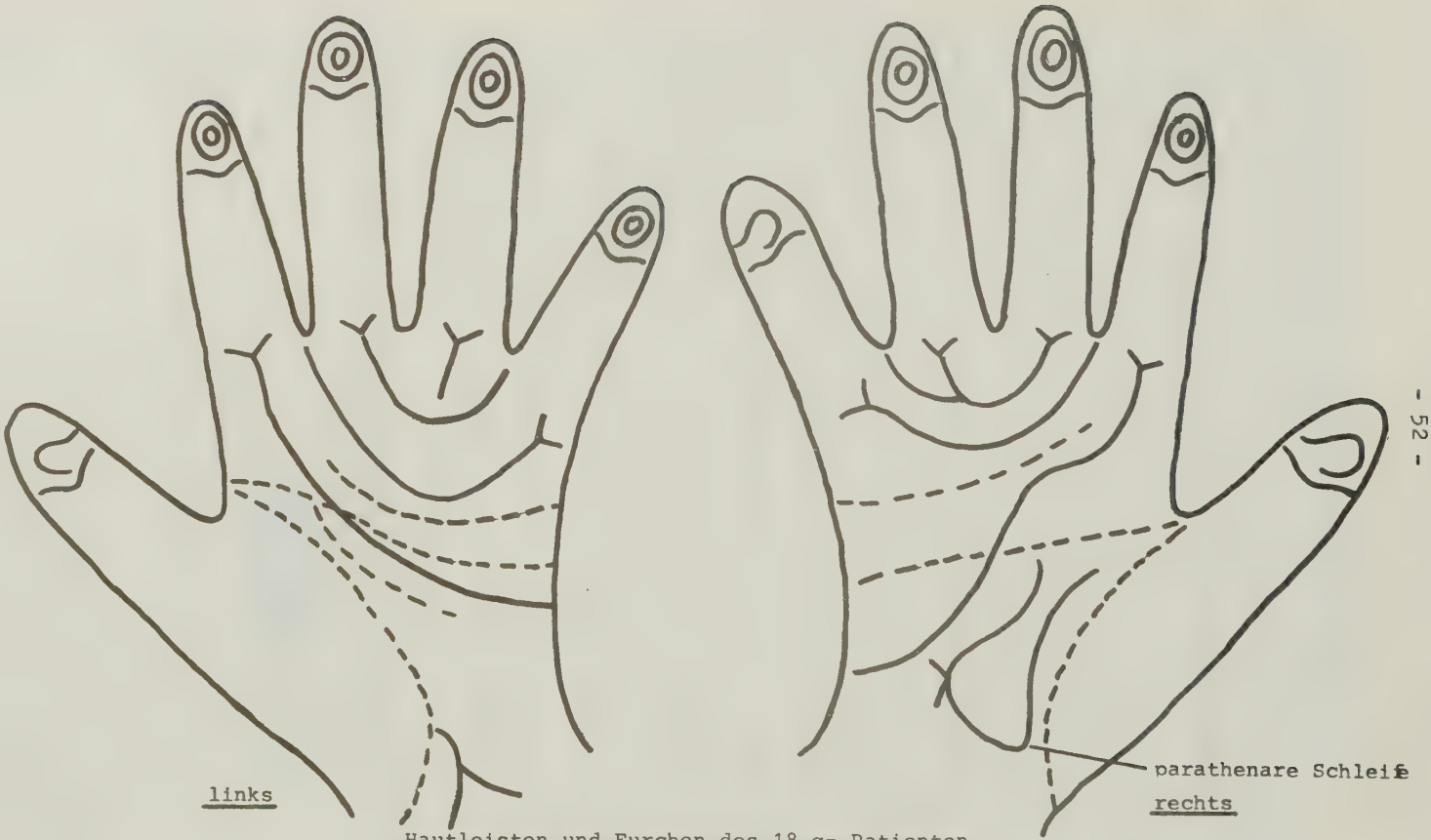
Die Analyse der Hautleisten und Furchen wies ein stark gehäuftes Auftreten von Wirbelmustern auf den Fingerbeeren auf - ein Befund, der in Übereinstimmung mit den Literaturbefunden steht. Auf der rechten Palma fand sich eine parathenare Schleife, die linke Palma wies eine fragliche Vierfingerfurchenbrücke auf. Auffallend netzförmiger Furchenverlauf wurde auf beiden Plantae gefunden.

Befunde der Dermatoglyphen des 18 q- Syndroms aus dem KAVH	Tabelle 8

	rechts	links
Fingermuster	2 U, 3 W	1 U, 4 W
trc	120	127
Zehenmuster	1 W, 4 F	1 W, 4 F
trc	55	65
Palma	L^r (parathenar)	VFF Brücke (fraglich)
Planta	D.O.D.O.O- Tib_t-Tib_t.O-O	D.O.O.O. Tib_t-O. Tib_t.O-t

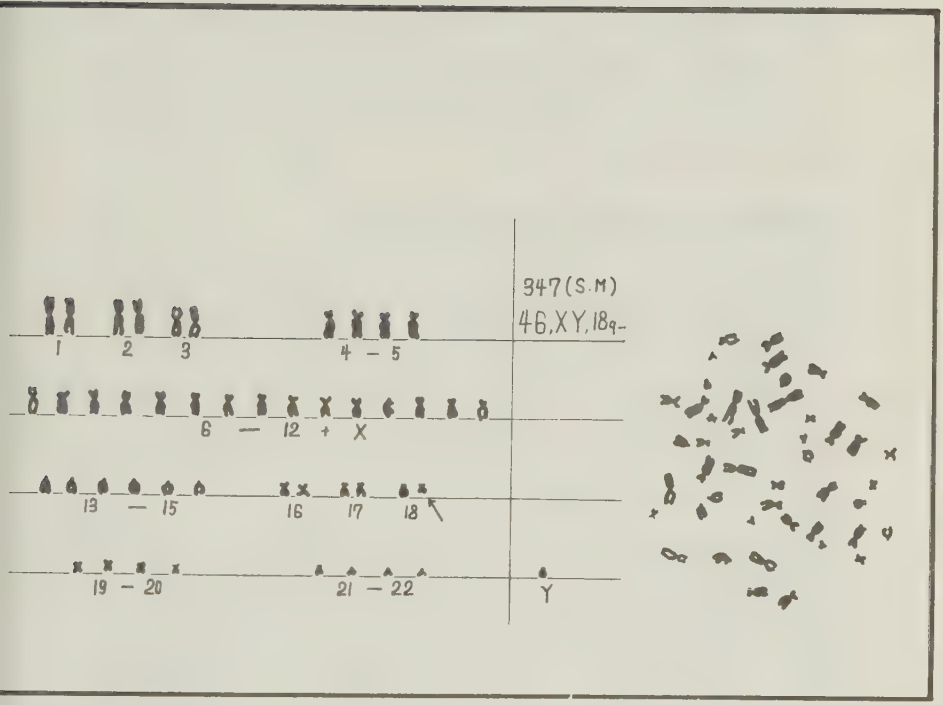
Es wurden die international gebräuchlichen englischen Abkürzungen gewählt:

U = Ulnare Schleife
W = Wirbel
F = Fibulare Schleife
L^r (parathenar) = seltenes parathenares Muster
Tib_t = Tibiale Schleife
D = Schleife
O = Offenes Feld
t = Triradius
VFF = Vier-Fingerfurche



Hautleisten und Furchen des 18 q- Patienten

- Abbildung 7 -



Karyotyp 18 q- aus dem KAV H

- Abbildung 8 -

2.3 D-Trisomie in der Literatur

Zahlreiche Autoren (9,11,13,14,33,37,46,50,66,67,70,95, 102,110,114,129,134,135,137,143,145,150,153,160,176, 185,188,199,202,204,212,213,214,215,216,224) berichten über Kinder mit dem klinischen Bild der D-Trisomie. Alle aufgeführten Fälle wurden cytogenetisch untersucht, und die D-Trisomie konnte bestätigt werden. Die Untersuchung der Hautleisten und -furchen erfolgte leider nur in etwa 35 % der Fälle, so daß hier über keine ausreichenden Daten verfügt werden konnte.

Klinisches Bild, cytogenetischer Befund

Bezüglich der Hauptmerkmale ist das klinische Bild der Patienten weitgehend einheitlich. Die betroffenen Kinder sind gekennzeichnet durch Lippen- und Gaumenspalten, Polydaktylie, angeborene Herzfehler, Fehlbildungen der Ohrmuscheln, Augenmißbildungen (Mikrophthalmie, Iriskolobome, Korneatrübungen), Genitalanomalien (Kryptorchismus, kleiner Penis, Uterusfehlbildungen). Einzelheiten hierzu siehe Tabelle 9 a-d.

Das wesentliche cytogenetische Kennzeichen ist ein zusätzliches Chromosom im Bereich der Gruppe D. Alle in der Tabelle aufgeführten Fälle sind durch das Vorhandensein von sieben Chromosomen in der D-Gruppe gekennzeichnet. Patienten, deren Karyotyp hiervon abweicht, wurden nicht berücksichtigt. YUNIS (252) konnte 1964 durch die Anwendung autoradiographischer Untersuchungsverfahren zeigen, daß es sich bei dem zusätzlichen Chromosom um ein Nr. 13-Chromosom handeln muß.

Hautleisten und Furchen

SMITH und Mitarbeiter (199) fanden bei ihren fünf Fällen lediglich bei drei Patienten einen nach distal verschobenen Triradius; die übrigen Kriterien waren unklar und uneinheitlich.

CONEN (37) beschreibt vier D-Trisomie-Fälle, nur bei einem fanden sich charakteristische Veränderungen.

SNODGRAS (204) berichtet über sieben Fälle. In zwei Fällen

fand sich ein Befund mit nach distal verschobenem Triradius - der atd-Winkel betrug maximal 90 Grad. In keinem Fall wurde ein S-förmiger,fibularer Bogen auf der Planta gefunden.

Die umfangreichen Untersuchungen von A.I. TAYLOR (212) ergaben in sieben von 21 Fällen drei oder mehr einfache Bogenmuster auf den Fingerbeeren; in 14 von 21 Fällen war der Triradius nach distal verschoben. Der S-förmige, fibulare Bogen an der Basis der Großzehe war in sieben von 18 Fällen nachweisbar.

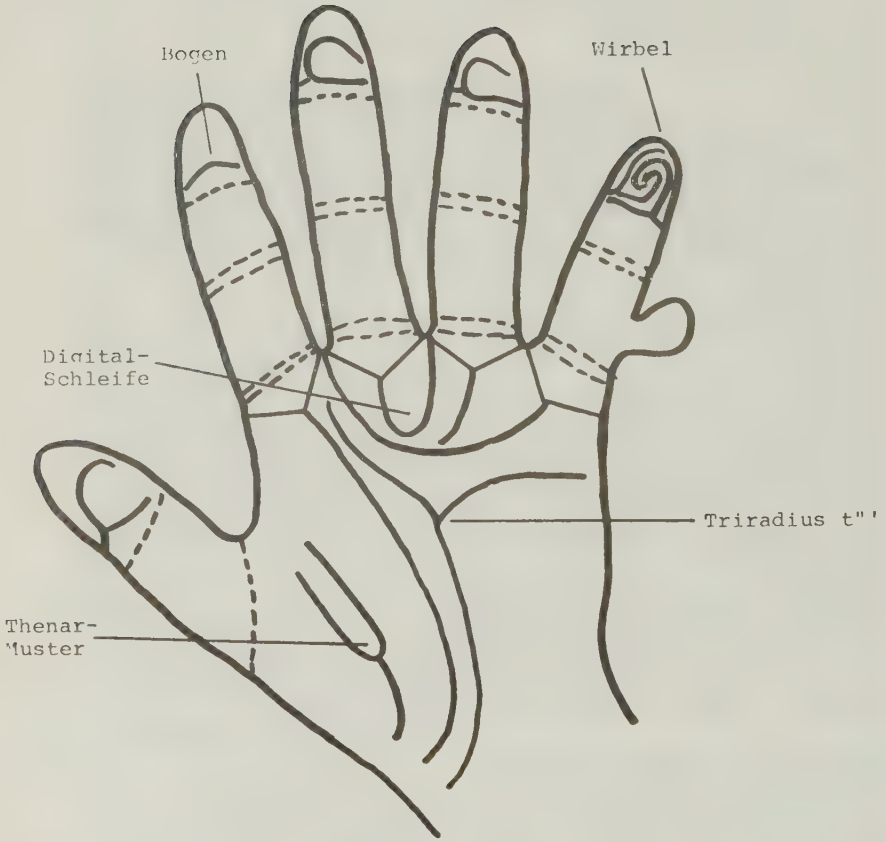
FU CHI YU (66) untersuchte in einem Zeitraum von 36 Monaten 25.814 chinesische Neugeborene und fand hier vier D-Trisomien. Die Hautleisten wurden nur in zwei Fällen untersucht. Beidseits konnten distal verlagerte Triradii, an fast allen Fingern Bogenmuster nachgewiesen werden. Am Zeigefinger und am dritten Finger beider Hände fanden sich radiale Schleifen.

Die Untersuchungen von sechs D-Trisomien durch UCHIDA (227) ergaben bei allen einen distal verlagerten axialen Triradius, in vier Fällen wurde auf der Planta der S-förmige Fibularbogen festgestellt. Eine Vierfingerfurche wurde viermal gefunden. Die Verlagerung der axialen Triradii konnte im Vergleich zu 658 Kontrollen statistisch abgesichert werden. Einzelheiten der Fälle sind der Tabelle 9 a-d zu entnehmen.

PREUS und FRASER (170) untersuchten bereits veröffentlichte Fälle. Hierbei wurden in 81 % distal verlagerte Triradii, in 58 % beidseitige Vierfingerfurchen und in 43 % der S-förmige, fibulare Bogen auf der Planta gefunden.

Häufigkeit und Überlebensrate

SMITH 1963 (199) fand bei 10.345 Neugeborenen zwei D-Trisomien. Untersuchungen von CONEN und ERKMAN (38), die im Jahre 1966 an 134.325 Neugeborenen durchgeführt wurden, ergaben fünf Fälle von D-Trisomie. Unter Berücksichtigung von Korrekturfaktoren wurde hieraus eine Verhältniszahl



Typisches Muster der Hautleisten und Furchen bei D-Trisomie (13-15)

– Abbildung 9 –

von 1 : 14.500 ermittelt. TAYLOR, A.I. (212) fand unter 7.602 Lebendgeborenen eine D-Trisomie.

Während die genannten Häufigkeiten für die Untersuchungen an der "europäischen" Rasse zutreffen, ergaben Ermittlungen von FU CHI YU 1970 (66) drei Fälle von D-Trisomie unter 25.814 chinesischen Lebendgeborenen.

Die Überlebensrate wird von TAYLOR, A.I. (212) mit 89,2 ± 29,9 Tagen angegeben, ein sehr hoher Wert. Die durchschnittliche Überlebensrate der eigenen Patienten, insgesamt 27 Fälle, betrug 30,54 Tage. Nur ein Patient hatte eine deutlich längere Lebensdauer, er war zum Zeitpunkt des Berichts noch am Leben.

Berechnungen von MAGENIS (132) zeigten, daß 45 % der Kinder innerhalb eines Monats versterben; 70 % sterben nach einem halben Jahr, und nur 5 % leben länger als drei Jahre.

MARDEN und YUNIS (134) berichten über ein Kind mit D-Trisomie, welches länger als 10 Jahre lebte.

Geschlechtsverhältnis und Alter der Eltern

Weibliche Neugeborene scheinen von der Erkrankung etwas häufiger betroffen zu sein als die männlichen (FERGUSON-SMITH 1962 (62) und SMITH 1963 (199)). Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug bei TAYLOR, A.I. (212) 14:13 ; bei SNODGRASS (204) 2:5 . Bei den Untersuchungen von FU CHI YU (66) war das Verhältnis 2:2 und bei denen von TELLER und PFEIFFER (215) 10:12 .

Das Durchschnittsalter der Mütter von D-Trisomie-Patienten beträgt etwa 31 Jahre (GORLIN (76)). TELLER und PFEIFFER (215) ermittelten ein Alter der Mutter von 32,7 Jahren und ein väterliches Alter von 34,2 Jahren im Durchschnitt. Diese Zahlen betrugen bei TAYLOR, A.I. (212) 31,1 und 33,9 Jahre.

Wesentliche klinische Merkmale der D-Trisomie									Tabelle 9a	
Autor Nr.	9	11	14	37	46	50	56	66	67	70
Anzahl der Fälle	1	1	2	4	1	1	1	4	1	1
Körperl. Entw.-Rückstand	1		2					2		1
Geist. "	1		2				1			
Hypotonie der Muskulatur			1							
Hypertonie " "							1			
Ernährungsschwierigkeiten		1	1	3	1	1	1	4		1
Verdacht auf Taubheit	1						1			
Apnoische Zustände										1
Mikrognathie		1								1
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	1	1	1	3	1		1	3		1
Tiefsitzende, normale Ohren								1		
Prominentes Occiput				1						
Mikrocephalie		1	2	4	1	1				1
Epicanthus										
Lippenspalte	1	1		3	1	1		4		1
Gaumen-/Kieferspalte		1/	1/	3/	1/	1/	1/	4/4		1/1
Hoher gotischer Gaumen			1							1
Augenmißbildungen	1		1	4			1		1	1
Hirnmißbildungen/ Arhinencephalie		/1		/4					1/1	
Kurzer Hals								1		
Cutis laxa										
Hyper-/Hypotelorismus								2/		
Abnormale Rippen										
Anom. des Intestinums		1		1						1
Anomalien der Nieren/ Harnleiter	1/1	1/		2/			1/1			1/1
Anomalien des Genitaltraktes		1		1	1	1			1	1
Angeborener Herzfehler				4	1	1	1	2	1	1
Umbilical-Hernien	1					1	1			
Flexionskontrakturen		1						2		1
Polydaktylie	1	1	1	3	1	1	1	4	1	
Syndaktylie								1		
Schaukelstuhlfüße								2		
Pes equino varus										
Hypoplast. Hallux										
Prominenter calcaneus								2		
Verringt. Hüftabduktion								1	1	
Haemangiome	1								1	
Bogenmuster auf Fingerb.				2						
Distaler t Triradius			1	2			1			
Fibulares S				1						
Vier-Fingerfurche	1			1						

Wesentliche klinische Merkmale der D-Trisomie							Tabelle 9b	
Autor Nr.	95	102	110	114	129	134	135	137
Anzahl der Fälle	6	8	1	2	1	1	2	2
Körperl. Entw.-Rückstand	3							
Geist. "		8		1	1			
Hypotonie der Muskulatur								
Hypertonie " "		8						
Ernährungsschwierigkeiten								
Verdacht auf Taubheit					1			
Apnoische Zustände					1			
Mikrognathie	3	8	1					
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	1	5	1		1		1	
Tiefsitzende, normale Ohren								
Prominentes Occiput		5						
Mikrocephalie	4			2			2	
Epicanthus								
Lippenspalte	2	7	1		1		2	2
Gaumen-/Kieferspalte	4/4	7/7	1/		1/		2/2	2/2
Hoher gotischer Gaumen	1			1				
Augenmißbildungen	4	3		2				
Hirnmißbildungen/ Arhinencephalie	/5							
Kurzer Hals				1				
Cutis laxa		6						
Hyper-/Hypotelorismus		/6		/1				
Abnormale Rippen		3		1				
Anom. des Intestinums	4	3					1	
Anomalien der Nieren/ Harnleiter	2/3	3/	1/		1/			
Anomalien des Genitaltraktes	4	2	1	1			1	
Angeborener Herzfehler	6	7						
Umbilical-Hernien		5		1				
Flexionskontrakturen							1	1
Polydaktylie	3	6			1		1	
Syndaktylie								
Schaukelstuhlfüße	1		1	1			1	
Pes equino varus								
Hypoplast. Hallux								
Prominenter calcaneus	1	5						
Verringt. Hüftabduktion								
Haemangiome	2	6		1			1	
Bogenmuster auf Fingerb.				2				
Distaler t Triradius								
Fibulares S		5						
Vier-Fingerfurche	2				1			1

Wesentliche klinische Merkmale der D-Trisomie									Tabelle 9c	
Autor Nr.	145	150	153	160	176	185	188	199	204	212
Anzahl der Fälle	1	2	1	1	1	1	1	5	7	17
Körperl.Entw.-Rückstand							1			9
Geist. "			1	1				5	5	7
Hypotonie der Muskulatur							1			6
Hypertonie " "								2	4	1
Ernährungsschwierigkeiten						1				9
Verdacht auf Taubheit			1	1				5		
Apnoische Zustände				1				5		
Mikrognathie	1	1			1	1			6	11
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren		2	1	1		1	1	5	4	10
Tiefsitzende, normale Ohren	1								3	
Prominentes Occiput	1		1				1			2
Mikrocephalie										11
Epicanthus					1					6
Lippenspalte		1		1				4	3	
Gaumen-/Kieferspalte	1/1	2/2		1/1	/1		1/	4/4	3/3	11/2
Hoher gotischer Gaumen	1									2
Augenmißbildungen		2	1	1		1	1	5	5	11
Hirnmißbildungen/ Arhinencephalie		1/1								4/4
Kurzer Hals	1				1					
Cutis laxa										5
Hyper-/Hypotelorismus	1/				/1					/3
Abnormale Rippen										
Anom. des Intestinums		1		1				2	1	4
Anomalien der Nieren/ Harnleiter			1/					3/	3/	6/
Anomalien des Genitaltraktes	1	2		1		1		4	3	7
Angeborener Herzfehler			1	1	1		1	4	4	12
Umbilical-Hernien			1			1		4		
Flexionskontrakturen	1	2			1	1	1	2	4	7
Polydaktylie		2	1	1		1	1	2	5	13
Syndaktylie										
Schaukelstuhlfüße						1	1		2	2
Pes equino varus	1									2
Hypoplast. Hallux				1						5
Prominenter calcaneus			1	1		1		3	5	2
Verringt. Hüftabduktion									3	3
Haemangiome		1		1				4	1	5
Bogenmuster auf Fingerb.				1				5		12
Distaler t Triradius		1		1				2		1
Fibulares S	1	1	1	1	1		1	2	6	
Vier-Fingerfurche		1								

Wesentliche klinische Merkmale der D-Trisomie							Tabelle 9d
Autor Nr.	213	214	215	216	224	Gesamtzahl	Häufigkeit in %
Anzahl der Fälle	3	1	3	3	1	= 88	
Körperl. Entw.-Rückstand	3	1				23	26,14
Geist. "	3	1				37	42,04
Hypotonie der Muskulatur		1			1	10	11,36
Hypertonie " "						16	18,18
Ernährungsschwierigkeiten						22	25,0
Verdacht auf Taubheit	2					12	13,64
Apnoische Zustände	3					11	12,50
Mikrognathie						35	79,55
Tiefsitzende, mißgebildete Ohren	3	1	1	1	1	53	60,23
Tiefsitzende, normale Ohren						5	5,68
Prominentes Occiput						11	12,50
Mikrocephalie	3	1	1			33	26,14
Epicanthus						7	7,95
Lippenspalte	2		2	3		42	47,73
Gaumen-/Kieferspalte	3/		2/	3/		58/34	65,90/38,63
Hoher gotischer Gaumen		1				8	9,09
Augenmißbildungen	2		3	2	1	51	57,95
Hirnmißbildungen/ Arhinencephalie						7/17	7,95/19,31
Kurzer Hals				2		6	6,82
Cutis laxa						11	12,50
Hyper-/Hypotelorismus		/1				3/12	3,41/13,64
Abnormale Rippen						4	4,55
Anom. des Intestinums				3		23	26,14
Anomalien der Nieren/ Harnleiter			2/	3/	1/	33/6	37,50/6,82
Anomalien des Genitaltraktes			3	3	1	41	46,59
Angeborener Herzfehler	1		2	2	1	53	60,23
Umbilical-Hernien	1	1		1		17	19,32
Flexionskontrakturen					1	26	29,54
Polydaktylie	1		3	1	1	57	64,77
Syndaktylie			3			4	4,55
Schaukelstuhlfüße		1		1		14	15,91
Pes equino varus						3	3,41
Hypoplast. Hallux						6	6,82
Prominenter calcaneus	3					24	27,27
Verringt. Hüftabduktion						8	9,09
Haemangiome	2	1				27	30,68
Bogenmuster auf Fingerb.		1				23	26,14
Distaler t Triradius	1	1				11	12,50
Fibulares S						20	22,73
Vier-Fingerfurche						7	7,95

D-Trisomiefall aus dem Kaiserin-Auguste-Victoria-Kinderkrankenhaus Berlin (KAVH)

Während des Beobachtungszeitraumes von vier Jahren konnte im Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus, Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, nur ein Fall von D-Trisomie ermittelt werden.

Es handelte sich um das neunte Kind einer 36-jährigen Frau, das am 9.4.71 mit einem Gewicht von 3.320 Gramm und einer Körperlänge von 50 cm nach unauffälliger Schwangerschaft geboren wurde. Die Eltern und Geschwister waren gesund.

Die Aufnahme in die Kinderklinik erfolgte wegen leichter Asphyxie und verschiedener Auffälligkeiten.

Die klinische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Mikrocephalus; doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; Mikrophthalmie; beidseitig tiefsitzende, mißgebildete Ohren; Hypertelorismus; dysplastische Nase; distal verschobener Haaransatz; Hexadaktylie mit beidseits rudimentärem 6. Finger; beidseits verbreiterte Großzehe; hypoplastische Finger- und Zehennägel; große Naevi flammei im Stirn-, Nacken- und Lumbosakralbereich; Hypotonie der Muskulatur.

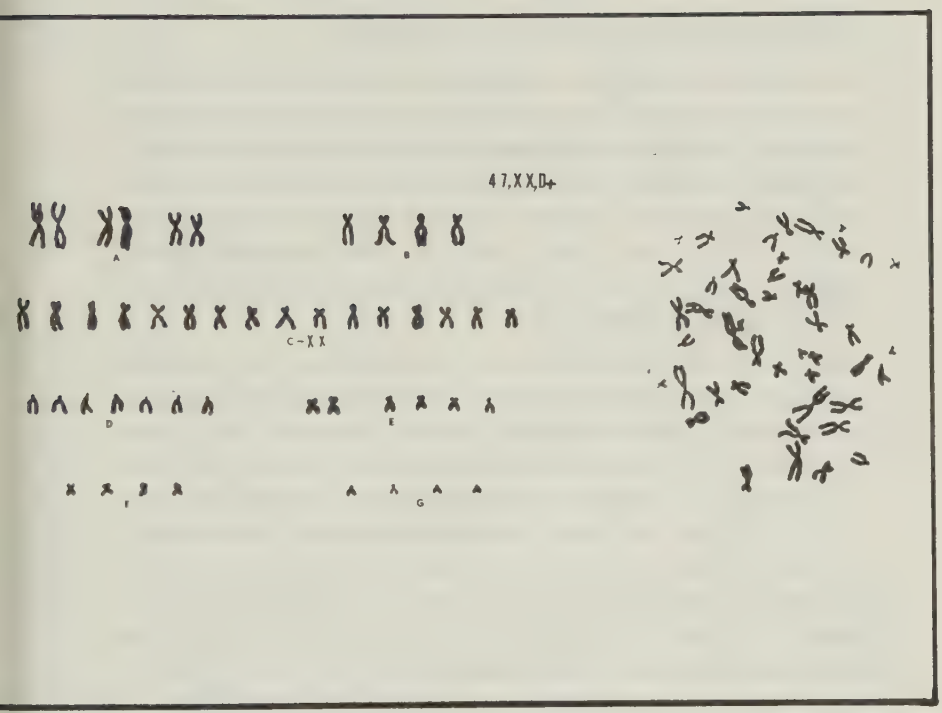
Das Kind verstarb 19 Tage nach der Geburt nach mehrfachen asphyktischen Anfällen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Hochsitzender Ventrikelseptumdefekt; offenes Foramen ovale; offener Ductus Botalli; Uterus duplex; Vagina duplex; anomale Leberlappung; Dilatation der Tubuli der Nieren.

Wegen mangelnder Ausprägung aller Hautleisten und Furchen konnte kein entsprechender Befund erstellt werden.

Die Untersuchung der Blutzellen ergab den Karyotyp
47 xx D+ .



47 xx D+

Karyotyp des D-Trisomie-Falles
aus dem K A V H

- Abbildung 10 -

2.4 D/D - Translokation in der Literatur

In neuerer Zeit werden häufiger D/D-Translokationen beschrieben (21,34,49,79,103,105,112,149,177,179,180,213, 214,223,246,247,257).

Klinisches Bild, cytogenetischer Befund

Das klinische Bild der Patienten mit D/D-Translokation weist eine relativ große Variationsbreite auf. Es finden sich häufiger Patienten ohne wesentliche Merkmale (49,148,254) neben solchen mit dem vollen Bild der D-Trisomie (WALTZER (237)). In hohem Maße ist jedoch die Fertilität und der Intelligenzgrad der Patienten herabgesetzt (49,245,246,247). Einzelheiten sind der Tabelle 10 a-c zu entnehmen.

Das wesentliche cytogenetische Kennzeichen ist die Anlagerung eines Segments eines gebrochenen Chromosoms an das Partnerchromosom innerhalb der D-Gruppe. Die Translokation 13/14 ist die häufigste Form (KRMPOTIC (104)). Auch COHEN (34) fand bei seinen Untersuchungen an eigenen Fällen und Berichten aus der Literatur ein deutliches Überwiegen der 13/14 Translokationen (77%), darauf folgten die 13/15 Translokationen (9%), dann die 13/13 Translokationen (8%) und dann die 14/15 Translokationen (5%). Es wurde nur eine Translokation 15/15 gefunden. Nach Angaben von TAYLOR, M. B. (213) sind familiäre Translokationen nicht sehr häufig - etwa 5 % - und dann durch die mütterliche Seite bedingt.

Hautleisten und Furchen

Die Befunde an Hautleisten und Furchen sind ebenso wie das klinische Bild variationsreich. DEKABAN (49) fand bei sieben untersuchten Patienten keine Anomalitäten, TOLKSDORF 1964 (223); TAYLOR, A.I. (212), TAYSI (214) und COHEN (35) berichten dagegen von einem niedrigen Gesamtleistenwert und gehäuftem Auftreten eines distalen Triradius.

Häufigkeit und Überlebensrate

HAMERTON (82) gibt für die Häufigkeit dieser t(Dq Dq)-Translokationen, auch Robertson'sche Translokationen genannt, einen Wert von 1 : 1000 an. Dieselbe Häufigkeit wird auch von COURT-BROWN und SMITH 1969 (39) angegeben. ZEUTHEN und NIELSEN (257) fanden bei ihren Erhebungen eine Häufigkeit von 0,78 : 1000 - hier wurden nur Männer im wehrfähigen Alter untersucht. Bei Patienten mit dem klinischen Bild der D-Trisomie wird bei der cytogenetischen Untersuchung häufig eine Translokation innerhalb der D-Gruppe gefunden, nach Untersuchungen von MAGENIS (132) in 14 % und nach denen von TAYLOR, M. B. (213) sogar in über 20 %.

Die Überlebensdauer ist wie bei allen anderen Trisomien stark von dem Grad und Ort der Fehlbildung abhängig. Sie scheint aber größer als bei der D-Trisomie zu sein, so waren die drei Patienten von ZEUTHEN (257) alle älter als 20 Jahre. DEBAKAN (49) untersuchte Familienmitglieder einer Familie, die durch geistigen Entwicklungsrückstand auffielen, hier fanden sich fünf D/D-Translokationen, alle älter als 16 Jahre.

Aus den Untersuchungen von TAYLOR, M. B. (213) ist zu entnehmen, daß die Überlebensdauer von mehr als der Hälfte aller betroffenen Kinder länger als 2 Monate beträgt und somit über dem Durchschnitt der D-Trisomie mit sieben separaten Chromosomen liegt.

Geschlechtsverhältnis und Alter der Eltern

Das Verhältnis der Geschlechter ist weitgehend wie in der Normalbevölkerung verteilt, also 1:1 DEBAKAN (49), TAYLOR, M. B. (213).
Das Alter der Eltern von Kindern mit D/D-Translokation ist im Durchschnitt deutlich jünger als das der Eltern von Kindern mit D-Trisomie (Karyotyp 47 D+); nach Untersuchungen von TAYLOR, M. B. (213) beträgt es für die Mütter 25,6 und für die Väter 28,3 Jahre.

Wesentliche klinische Merkmale der D/D-Translokationen													Tabelle 10a		
Autor Nr.	21	34	49					79			81	103	105		
Fallzahl	1	1	5					3			1	1	1		
Geschlecht	w	w	m	m	m	m	m	m	w	w	m	m	w		
Körpl. Entw.-Rückstand	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+		+		
Geist. Entw.-Rückstand	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+		
Hypertonie d. Muskulatur	-	+	-	-	-	-	-				+		-		
Mikrocephalie	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+		
Hirnmißbildungen	+	-	-	-	-	-	-	+	+			+			
Lippen-/Kiefer-/ Gaumenspalte	+/	-	-	-	-	-	-					+			
Tiefs.,mißgeb. Ohren	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+		
Atretische Gehörgänge	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-		
Epicanthus	-	-	-	-	-	-	-	+		-			+		
Hypertelorismus	+	-	-	-	-	-	-	+		-	+	+			
Mittelgesichts-hypoplasie	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+				
Kurzer Hals	-	-	-	-	-	-	-			-					
Augenmißbildungen	+	+	-	-	-	-	-	+		-	+	+	+		
Polydaktylie	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+			
Flexionskontrakturen	-	-	-	-	-	-	-	+		-	+	+			
Überbewegliche Gelenke	-	-	-	-	-	-	-	-		-			+		
Hämangiome	-	+	-	-	-	-	-	+		-	+	+			
Geringes Knochenalter	+	-	-	-	-	-	-	-		-					
Herzfehler	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+			
Nierenanomalien	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-		+			
Genitalanomalien	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+		-		
Geringe Hüftabduktion	-	-	-	-	-	-	-	-		-					
Anomalien des Intestinums	+	-	-	-	-	-	-	+		-		+			
Prominenter Calcaneus	-	-	-	-	-	-	-			-					
Schaukelstuhlfüße	-	-	+	+	-	-	-			-					
Vierfingerfurche	-	+	-	-	-	-	-	+		-					
Distaler Triradius		+	-	-	-	-	-		+				+		
Niedriger Gesamtleistenwert		+	-	-	-	-	-			-					

Wesentliche klinische Merkmale der D/D-Translokationen							Tabelle 10b			
Autor Nr.	112	148	149	177	179	180	212			213
Fallzahl	1	1	1	1	1	1	3			1
Geschlecht	w	w	m	w	w	w	m	w	w	w
Körperl. Entw.-Rückstand	+	+	-	+			+	+	-	+
Geist. Entw.-Rückstand		+	+	+	+		+	+	-	+
Hypertonie d. Muskulatur	+		+				-	-	-	
Mikrocephalie		+	-		+	+	-	+	+	+
Hirnmißbildungen		+	-		+		+	+	+	+
Lippen-/Kiefer-/ Gaumenspalte		+	-				+	-	+	+
Tiefs.,mißgeb.Ohren	+		-	+		+	+	+	+	+
Atretische Gehörgänge	+		-	-		-		+		+
Epicanthus	+		-		+		+	-	-	
Hypertelorismus			-		+	+	-	-	-	
Mittelgesichts-hypoplasie	+		+			+	-	+	-	+
Kurzer Hals			+				+	-	-	
Augenmißbildungen		+	-	+	+		+	+	+	-
Polydaktylie			-	+	+		+		+	-
Flexionskontrakturen	+		-	+			+	+	+	
Überbewegliche Gelenke			+				-	-	-	
Hämangiome							+	+	-	+
Geringes Knochenalter		+					-	-	-	
Herzfehler			-			+	+	+	-	+
Nierenanomalien		+		+	+		+	+	-	+
Genitalanomalien			+				+	-	-	+
Geringe Hüftabduktion		+	+				-	-	-	
Anomalien des Intestinums							-	-	-	+
Prominenter Calcaneus		+					+	-	+	+
Schaukelstuhlfüße		+	-				+	-	+	
Vierfingerfurche			-	+	+		-	+	-	
Distaler Triradius	+		-		+		-	-	+	
Niedriger Gesamtleistenwert	+		-		+		+		+	

Wesentliche klinische Merkmale der D/D-Translokationen

Tabelle 10c

Autor Nr.	214	223	245	257	Gesamtzahl	Häufigkeit
Fallzahl	1	1	1	3	= 29	in %
Geschlecht	w	w	w	m m m	16w : 13m	
Körperl. Entw.-Rückstand	+		+	- + -	17	58,62
Geist. "	+		+	+ - +	23	79,31
Hypertonie d. Muskulatur		-	+		5	17,24
Mikrocephalie	+	+	+		14	48,27
Hirnmißbildungen			+		11	37,93
Lippen-/Kiefer-/ Gaumenspalte	-	+		+ - -	8	27,59
Tiefs.,mißgeb. Ohren	+	+			14	48,27
Atretische Gehörgänge	+	-			7	24,14
Epicanthus	-	-	+		6	20,69
Hypertelorismus	+	+	+		9	31,03
Mittelgesichtshypoplasie		-			7	24,14
Kurzer Hals	+	-			3	10,34
Augenmißbildungen		+	+		14	48,27
Polydaktylie		+			10	34,48
Flexionskontrakturen		+	+		10	34,48
Überbewegliche Gelenke		-			2	6,90
Hämangiome	+		+	- - +	10	34,48
Geringes Knochenalter		-			2	6,90
Herzfehler		+	-	- - -	9	31,03
Nierenanomalien			+	- -	10	34,48
Genitalanomalien		+		+ - +	8	27,59
Geringe Hüftabduktion					2	6,90
Anomalien des Intestinums				- - -	4	13,79
Prominenter Calcaneus	+			- - -	5	17,24
Schaukelstuhlfüße	+	+		- - +	8	27,59
Vierfingerfurche					5	17,24
Distaler Triradius	+	+			8	27,59
Niedriger Gesamtleistenwert	+	+	+		8	27,59

D/D Translokationsfall aus dem Kaiserin-Auguste-Victoria Kinderkrankenhaus Berlin (KAVH)

Während des Beobachtungszeitraums wurde eine D/D Translokation mit dem Karyotyp 46 xx D-t(D_qD_q)+ gefunden.

Das 1.950 g schwere und 47 cm lange weibliche Mangelgeborene wurde durch sectio caesarea in der 42. Schwangerschaftswoche geboren. Die Schwangerschaft war durch das Auftreten von Praeeklampsie (Hypertonus, Krampfanfall, Ödeme) kompliziert. Die Amnioskopie, in den letzten Schwangerschaftswochen durchgeführt, ergab grünliches Fruchtwasser bei Vorliegen eines Oligohydramnions. Die Eltern des Kindes waren gesund.

Bei der stationären Aufnahme im KAVH, die sofort nach der Geburt und Intubation des blau-asphyktischen Neugeborenen erfolgte, fanden sich multiple Mißbildungen: tiefliegende Augengruben mit Mikrophthalmus beidseitig, eingesunkene Nasenwurzel, Polydaktylie mit einem nur an einer Hautverbindung hängenden 6. Finger an der linken Hand und einem zusätzlichen rudimentären Finger an der rechten Hand. Teilweise Syndaktylie zwischen dem 4. und 5. Finger rechts. Die Muskulatur war hypoton. Pes calcaneo valgus beidseits. Durch röntgenologische Untersuchung wurde ein linksseitiger Pneumothorax diagnostiziert.

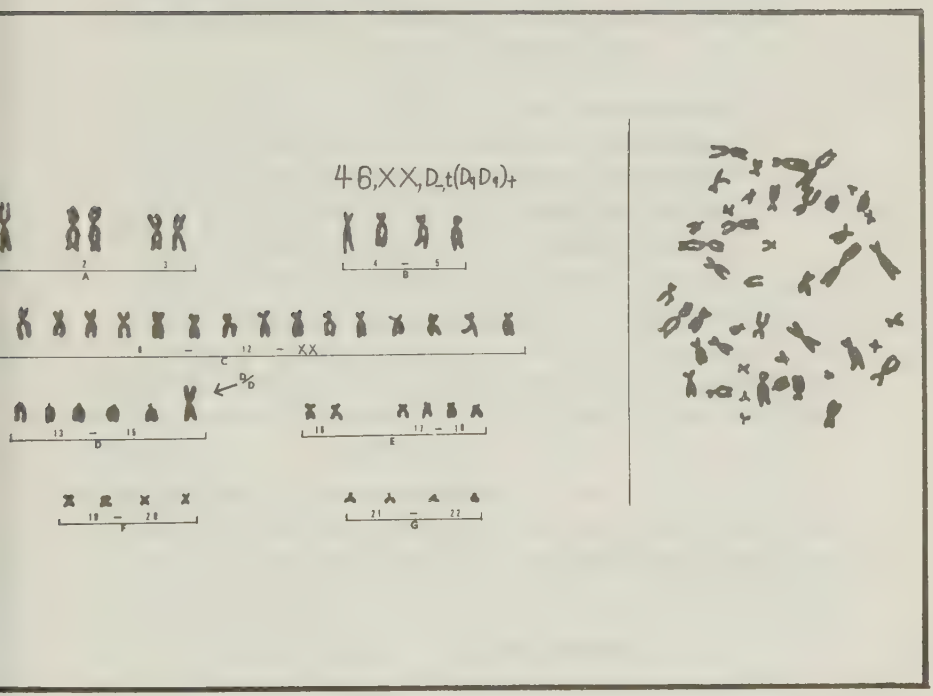
Trotz intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb das Kind vier Stunden nach der Aufnahme in die Klinik.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab zusätzlich folgende Fehlbildungen: hochsitzender Kammerseptumdefekt, weit offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli, Dilatation des rechten Vorhofs und besonders des rechten Herzohres, Blutungen in das Epicard. Dystelektasen in einzelnen Partien der Lunge, Dilatation einzelner Nierentubuli.
Bei beidseitiger Mikrophthalmie war der Nervus opticus jeweils vorhanden.

Befunde der Dermatoglyphen der D/D Translokation aus dem KAVH	
Fingermuster	7 A, 2 R, 1 U
trc	19
Zehenmuster	8 A, 2 F
trc	?
Palma	VFF - Brücke li Sekundärfurchen + +
Planta	re: D.0.0.0. li: A^f.0.0.0.

Es wurden die international gebräuchlichen englischen Abkürzungen gewählt:

A = Einfacher Bogen; R = Radiale Schleife;
U = Ulnare Schleife; F = Fibulare Schleife;
A^f = Fibularer Bogen; trc = Gesamtleistenzahl;
D = Schleife; 0 = Offenes Feld;
VFF = Vier-Fingerfurche.



46 xx D-t (DqDq)+

Karyotyp des D/D Translokationsfalles
aus dem K A V H

- Abbildung 11 -

3.0 DISKUSSION

E-Trisomie

Bei den ausgewerteten 188 Fällen von E-Trisomie anhand von Angaben aus der zugänglichen Literatur fand sich folgende prozentuale Häufigkeit der im allgemeinen als Leitsymptome betrachteten Merkmale:

Mikrognathie	71 %
Flexionsdeformitäten	68 %
angeborene Herzfehler	61 %
Ohrfehlbildungen	60 %
kurzes Sternum	49 %
körperl. Entw.-Rückstand	49 %
hypoplastischer Hallux	42 %

Bezüglich der sonstigen Merkmale (Häufigkeit unter 40 %) bestehen zahlreiche Überschneidungen mit anderen chromosomalen Aberrationen, insbesondere mit der D-Trisomie.

Bei den am KAVH zur Untersuchung gelangten sechs Patienten fanden sich von den oben genannten Hauptmerkmalen folgende Häufigkeiten:

Mikrognathie	100 %
Flexionsdeformitäten	100 %
angeborene Herzfehler	100 %
Ohrfehlbildungen	100 %
kurzes Sternum	100 %
körperl. Entw.-Rückstand	50 %
hypoplastischer Hallux	0 %

Im Gegensatz zu den aus der Literatur erarbeiteten Daten sind jedoch weitere Merkmale festzustellen, die mit einer Häufigkeit von 50 % und darüber festgestellt werden konnten:

Gelenküberstreckbarkeit, kurzer Hals, Sattelnase, kleiner Mund mit hohem Gaumen und Schaukelstuhlfüße.

Die Untersuchung der Dermatoglyphen wurde nur in 42 Fällen durchgeführt. Die für die E-Trisomie als typisch angesehenen Veränderungen von sechs und mehr Bogenmustern auf den Fingerbeeren fanden sich bei 36 Patienten (= 22%). Eine Vierfingerfurche trat 20 mal auf (=12%), und über einen nach distal verschobenen Triradius wurde in 7 Fällen (= 4%) berichtet.

Von den sechs E-Trisomie Patienten des KAVH konnte nur bei drei Fällen eine Auswertung der Dermatoglyphen erfolgen, vermehrte Bogenmuster auf den Fingerbeeren mit resultierendem niedrigem Gesamtleistenwert und ein nach distal verschobener Triradius war ein konstanter Befund. Eine Vierfingerfurche trat zweimal auf.

Insgesamt ist also hervorzuheben, daß das Auftreten von sechs und mehr einfachen Bogenmustern auf den Fingerbeeren ein konstanter Befund bei der E-Trisomie ist und als wichtiges diagnostisches Merkmal angesehen werden muß.

18q⁻ Syndrom

Die Hauptmerkmale des 18q⁻ Syndroms lassen sich aus den ausgewerteten Literaturangaben mit folgender Häufigkeit feststellen:

geistiger Entwicklungsrückstand	95 %
körperlicher " "	91 %
Mikrocephalie	70 %
Dysplasie des Mittelgesichts	68 %
Hypotonie der Muskulatur	68 %
Mundwinkel abfallend (Karpfenmund)	61 %
Fehlbildung der Ohrmuschel	59 %
Iriscolobome u. Hornhauttrübung	56 %
Gehörgangsatresie oder Stenose	52 %
Hypertelorismus	50 %

Darüberhinaus ist das Geburtsgewicht stets erniedrigt.

Der am KAVH zur Untersuchung gelangte Patient mit $18q^-$ Syndrom wies eine Vielzahl der oben genannten Hauptmerkmale auf.
Bei den Hautleisten und -furchen findet sich bei dem $18q^-$ Syndrom ein konstanter und typischer Befund: vermehrte Wirbelbildung auf den Fingerbeeren; ein Leitsymptom, welches in 96 % der untersuchten Fälle zu finden war.

D-Trisomie

Die Hauptmerkmale der D-Trisomie bestehen in folgenden pathologischen Veränderungen: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (einzeln oder kombiniert auftretend), Augenmißbildungen (meist Mikrophthalmie), tiefstehende, fehlgebildete Ohrmuscheln, Mikrognathie, Polydaktylie, angeborener Herzfehler und Genitalanomalien.

Im einzelnen sind folgende Häufigkeiten zu verzeichnen:

Mikrognathie	80 %
Gaumenspalten	66 %
Polydaktylie	65 %
fehlgebildete Ohrmuscheln	60 %
angeborene Herzfehler	60 %
Augenmißbildungen	58 %
Lippenspalten	48 %
Genitalanomalien	47 %
geist. Entw.-Rückstand	42 %

Bezüglich der Merkmalshäufigkeit unter 40 % bestehen erhebliche Überschneidungen mit anderen autosomalen Chromosomenanomalien besonders mit der E-Trisomie.

Bei der einzigen D-Trisomie, die während des Untersuchungszeitraums am KAVH entdeckt wurde, entsprach das klinische und pathologisch-anatomische Bild den oben genannten Hauptmerkmalen dieser Erkrankung.

Die Dermatoglyphen wurden lediglich in 47 von 88 untersuchten Fällen ausgewertet. Das typische Bild mit dem nach distal verschobenen Triradius bei t''', sowie Wirbel- und Bogenmuster auf den Fingerbeeren wird nur in 8 Fällen beschrieben. Der S-förmige, fibulare Bogen im Halluxbereich wird sogar nur in 20 Fällen erwähnt. Insgesamt ist die Beschreibung der Dermatoglyphenbefunde uneinheitlich und weist keine ausreichenden Details auf. Der Grund hierfür ist wohl darin zu sehen, daß einige Untersucher den dermatoglyphischen Befunden eine untergeordnete Rolle zusprechen, oder aber, daß die Untersuchung der Hautleisten und -furchen gelegentlich nur recht schwierig durchzuführen ist.

Auch bei dem einzigen D-Trisomie Fall, der am KAVH cytogenetisch nachgewiesen wurde, war eine Auswertung der Dermatoglyphen wegen mangelnder Ausprägung nicht möglich.

D/D Translokation

Bei der D/D Translokation ist das Erscheinungsbild der Patienten relativ uneinheitlich; neben solchen, die deutlich erkennbare Fehlbildungen aufweisen, erscheinen einige Patienten phänotypisch weitgehend unauffällig. Es sind folgende Merkmale hauptsächlich zu verzeichnen:

geistiger Entw.-Rückstand	79 %
körperlicher " "	59 %
Mikrocephalie	48 %
Fehlbildung der Ohrmuscheln	48 %
Augenmißbildungen	48 %

Wie bei den anderen Chromosomenaberrationen bestehen auch bei der D/D Translokation erhebliche Überschneidungen in den Merkmalen, die in weniger als 40 % der Fälle auftraten.

Der im Beobachtungszeitraum am KAVH aufgetretene D/D Translokationsfall wies alle genannten Hauptmerkmale auf.

Ebenso wie bei den klinischen Merkmalen sind auch die Befunde der Hautleisten und -furchen relativ variationsreich. In 28 % der aus der Literatur entnommenen Fälle wurde das Auftreten eines distalen Triradius bei t' oder t'' und ein niedriger Gesamtleistenwert beobachtet; eine Vierfingerfurche fand sich in 17 % dieser Beobachtungen.

Auch der am KAVH untersuchte Patient mit D/D Translokation wies diese Befunde auf, lediglich fand sich hier eine Vierfingerfurchenbrücke.

4.0 ZUSAMMENFASSUNG

Aus den vorstehenden Ergebnissen kann bestätigt werden, daß sowohl bei der D- und E-Trisomie als auch bei dem $18q^-$ Syndrom ein typisches klinisches Bild unter Berücksichtigung der genannten Hauptmerkmale besteht und mit dem entsprechenden cytogenetischen Befund übereinstimmt. Bei der D/D Translokation besteht indessen kein so gut erkennbares und definiertes klinisches Bild. Die Zuordnung typischer Befunde im Bereich der Hautleisten und Furchen als Ausdruck und Merkmal der genetischen Imbalanz trifft für die drei Syndrome grundsätzlich zu. Offensichtlich wird jedoch diesem wichtigen Hilfsmittel für die Diagnosefindung nicht genügend Beachtung geschenkt bzw. die Untersuchung nicht mit wünschenswerter Konsequenz durchgeführt.

Um weitere wissenschaftlich fundierte Aussagen über die Zusammenhänge chromosomaler Aberrationen und pathologischem Dermatoglyphenbefund machen zu können, und insbesondere auch ausreichend Material zur statistischen Aufbereitung zu erhalten, sollten grundsätzlich von allen zur Untersuchung kommenden Patienten Abdrücke von Händen und Füßen genommen werden. Der Aufwand für diese Untersuchungen ist relativ unerheblich, eine zusätzliche Belastung der Patienten kaum gegeben. Aus diesem Grunde sollten auch Patienten mit schlechtem Allgemeinbefinden und gegebenenfalls ad exitum gekommene Patienten entsprechend untersucht werden.

Es wird ein Formblatt zur Auflistung entsprechender Merkmale vorgeschlagen. Sofern bei der Erstuntersuchung des Patienten auch nur ein geringer Anhalt für das Vorliegen einer chromosomalen Aberration gegeben ist, sollte auf einem Anhang zu diesem Formblatt die Herstellung von daktyloskopischen Abdrücken unmittelbar ermöglicht werden.

5.0 ANHANG

Anmeldung zur genetischen Untersuchung bei Verdacht auf autosomale Chromosomenanomalie

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:
Station: Krbl.-Nr.:

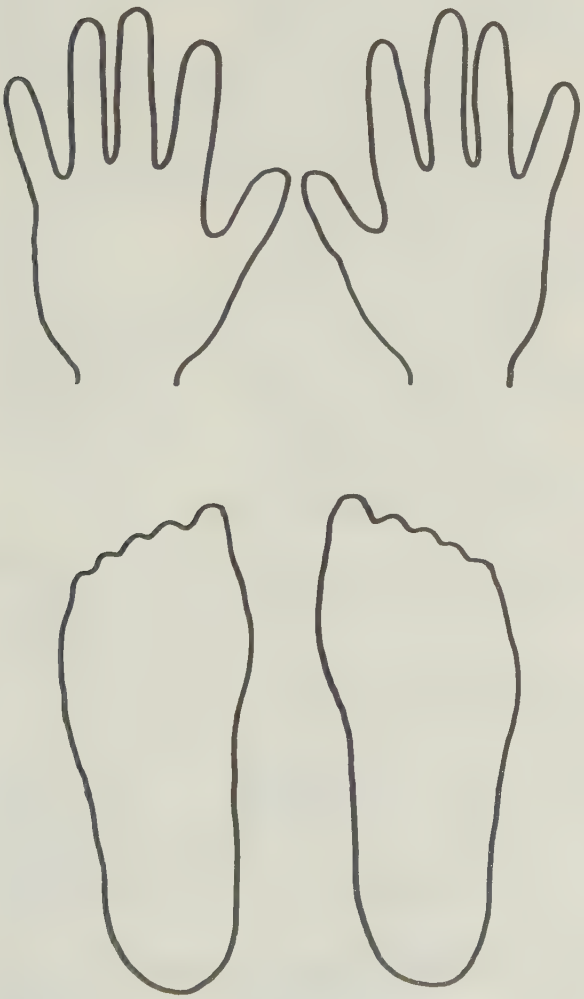
Länge: (Soll) cm (cm)
Gewicht: (Soll) kg (kg)

	ja +	nein -
Kopf:		
Encephalo-Myelocele		
Hypertelorismus		
Mikrocephalie		
Makrocephalie		
andere Augenanomalie		
Epicanthus		
Brushfieldsche Flecken		
mongoloide Lidachsenstellung		
antimongoloide Lidachsenstellung		
Sattelnase		
tiefstehende mißgebildete Ohren		
Hinweise auf Taubheit		
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte		
Makroglossie		
Hoher schmaler Gaumen		
Zahnanomalie		
Mikrognathie		
Thorax:		
Sternumverkürzung		
Herzfehler		
Bauch:		
Atresien, Stenosen		
Hernien		
Hinweise auf Malrotation		
Nierenfehlbildung		
Blasenfehlbildung		
ZNS und Muskulatur:		
Arhinencephalie		
Hydrocephalus		
Hyper-, Hypotonie der Muskulatur		
motorische Entwicklung verzögert		
geistige Retardierung		
Anfallsleiden		

	ja +	nei -
Extremitäten und Skelett:		
Klinodaktylie		
Polydaktylie		
Syndaktylie		
Gelenküberstreckbarkeit		
Fingerstellungsanomalie		
Brachykarpie, Brachytarsie		
Vierfingerfurche		
Schaukelstuhlfüße		
Klumpfüße		
abgeflachter Beckenwinkel		
Körperliche Entwicklung:		
Minderwuchs		
Untergewicht bei Geburt		
Reifestörung		
Gedeihstörung		
Sonstiges:		
Genitale:		
Gewünschte Untersuchung:		
Sexchromatin:		
Chromosomen:		
Dermatoglyphen:		

....
Datum Unterschrift des Arztes

Formblatt zur Aufnahme von daktyloskopischen Abdrücken[+)]



[+)] Aus drucktechnischen Gründen weist dieses Formblatt die Abdrücke nicht in Originalgröße auf

6.0 LITERATURVERZEICHNIS

(1) Chicago Conference: Standardization in human cytogenetics. National Foundation - March of Dimes, New York (1966)

(2) Paris Conference: Standardization in human cytogenetics. National Foundation - March of Dimes, New York (1972)

(3) ABEL, W. Über Störungen der Papillarmuster, gestörte Papillarmuster in Verbindung mit einigen körperlichen und geistigen Anomalien. Ztschr.Morphol.Anthropol. 36, 1-15 (1936)

(4) ACHS, R. HARPER, R. HARRICK, N.J. Unusual dermatoglyphics associated with major congenital malformations. New Engl.J.Med. 275, 1273-1278 (1966)

(5) ACHS, R. HARPER, R.C. Dermatoglyphics. Am.J.Obst.& Gynec. 101, 1006-1009 (1968)

(6) ALPERT, L.J. STRAUSS, L. HIRSCHHORN, K. Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17-18 syndrome. New Engl.J.Med. 280, 16-20 (1969)

(7) ARAKAKI, D.T. SPARKES, R.S. Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood. Cytogenetics 2, 57-60 (1963)

(8) ASTLEY, R. Trisomy 17/18. Brit.J.Radiol. 39, 86-91 (1966)

(9) ATKINS, L. ROSENTHAL, M.K. Multiple congenital abnormalities associated with chromosomal trisomy. New Engl.J.Med. 265, 314-318 (1961)

(10) ATKINS, L. MILUNSKY, A. SHAHOOD, J. Prenatal diagnosis: detailed chromosomal analysis in 500 cases. Clinical Genetics 6, 317-322 (1974)

(11) BARSY, Th.,de HEULE, R.,van ADRIAENSSENS, K. Etude anatomoclinique d'une trisomie 13-15 (Patau et al.,1960). Acta neurol.belg. 68, 311-326 (1968)

(12) BENADY, S.C. HARRIS, R.J. Trisomy 17-18. A study of five cases. Three of whom were associated with oesophagal atresia. Acta Paediat.Scand. 58, 445-448 (1969)

(13) BLANCK, C. Trisomy 13-15. Acta Path. Microbiol. Scand. 60,36-46(1964)

(14) BLOOM, G.E. GERALD, P.S. Localization of genes on chromosome 13: analysis of two kindreds. Amer.J.hum.Genet. 20, 495-511 (1968)

(15) BONNEVIE, K.D. Studies on papillary patterns of human fingers. Genetics 15, 1-112 (1924)

(16) BONNEVIE, K.D. Zur Mechanik der Papillarmusterbildung. Arch. für Entw.Mechanismen d. Organe 117, 384-420 (1929)

(17) BOSCHKOFF, L.
ZONEFF, I.
PENEWA, L.
MLADENOWSKI, W. Trisomie 18. Pathologie, histologische und Laborbefunde bei einem Patienten. Kinderärztl. Prax. 36, 309-313 (1968)

(18) BRUGHERA, F. Malformazioni multiple in lattante da trisomia cromosomica 17/18. Minerva pediat. (Torino) 18, 1040 - 1044 (1966)

(19) BRUNELLI, L.
ROSTI, D. Sindrome da trisomia del cromosoma 18. Pediatria (Napoli) 74, 288-298 (1966)

(20) BUENO, M. Trisomia 17-18 (sindrome de Edwards). E studio de una nueva observacion. Rev.Med.Univ.Navarra 11, 135- 139 (1967)

(21) BUMBALO, T.S.
COHEN, M.M.
MEGAHED, M.S. Neurologic findings in a patient with D_1 trisomy associated with a D/D translocation. Neurology (Minneap.) 17, 818-822 (1967)

(22) BÜCHNER, T. Reduplikationsverhalten der Chromosomen der Gruppe D (13-15) und Identifikation des Extrachromosoms bei Trisomie D. Klin.Wschr. 43, 19-21 (1962)

(23) BUTLER, L.J.
SNODGRASS, G.J.
FRANCE, N.E.
SINCLAIR, L.
RUSSEL, A. E (16-18) Trisomy Syndrom: Analysis of 13 Cases. Arch.Dis.Child. 40, 600-611 (1965)

(24) CARR, D.H. Chromosomal errors and development. Am.J.Obst.& Gynec. 104, 327-374 (1969)

(25) CASPERSSON, T.
FARBER, S.
FOLEY, G.E.
KUDYNOWSKI, J.
LOMAKKA, G.
SIMONSON, E.
SOREN, L. Chemical Differentiation Along Metaphase Chromosomes. Exp.Cell Res. 49, 219-222 (1968)

(26) CASPERSON, T.
ZECH, L.
MODEST, E.J.
FOLEY, G.E.
WAGH, U.
SIMONSON, E. Chemical Differentiation with Fluorescent Alkylating Agents in Vicia Faba Metaphase Chromosomes. Exp.Cell Res. 58, 128-140 (1969)

(27) CASPERSON, T.
ZECH, L.
MODEST, E.
FOLEY, G.E.
WAGH, U.
SIMONSSON, E.
DNA-Binding fluorochromes for the study of the organization of the metaphase nucleus.
Exp.Cell Res. 58, 141-152 (1969)

(28) CASPERSON, T.
LINDSEN, J.
LOMAKKA, G.
WALLMAN, H.
ZECH, L.
Rapid identification of human chromosomes by TV-techniques.
Exp.Cell Res. 63, 477-479 (1970)

(29) CASPERSON, T.
ZECH, L.
JOHANSSON, C.
MODEST, E.J.
Identification of human chromosomes by DNA-Binding fluorescent agents.
Chromosoma (Berl.) 30, 215-227 (1970)

(30) CASPERSON, T.
HULTEN, M.
LINDSEN, J.
ZECH, L.
Distinction between extra C-like chromosomes by quinacrine mustard fluorescence analysis.
Exp.Cell Res. 63, 240-243 (1970)

(31) CASPERSSON, T.
ZECH, L.
LINDSEN, J.
Die Identifikation menschlicher Chromosomen mit Hilfe der Fluoreszenzmethode.
Triangel 11, Nr.3, 73-80 (1973)

(32) CENANI, A.
SCHOELLER, L.
SCHUBARTH, G.
Deletion am langen Arm eines Chromosoms Nr. 18.
Arch.Kinderheilk. 178, 266-272 (1969)

(33) CHRISTODOULOU, C.
WERNER, B.
A girl with 18 trisomy and thrombocytopenia.
Acta genet. (Basel) 17, 77 (1967)

(34) COHEN, M.M.
TAKAGI, N.
HARROD, E.K.
Trisomy D_1 with two DD translocation chromosomes. Report of a case.
Amer.J.Dis.Child. 115, 185-190 (1968)

(35) COHEN, M.M.
The chromosomal constitution of 165 human translocations involving D group chromosomes identified by autoradiography.
Ann.Genet. 14, 87-96 (1971)

(36) CONEN, P.E.
ERKMAN, B.
Frequency and occurrence of chromosomal syndromes II. E trisomy.
Amer.J.hum.Genet. 18, 387-398 (1966)

(37) CONEN, P.E.
ERKMAN, B.
METAXOTOU, C.
The D syndrome.
Amer.J.Dis.Child. 111, 236-247 (1966)

(38) CONEN, P.E.
ERKMAN, B.
Frequency and occurrence of chromosomal syndromes I. D trisomy.
Amer.J.hum.Genet. 18, 374-398 (1966)

(39) COURT-BROWN, W.M.
SMITH, P.C.
Human population cytogenetics.
Brit.med.Bull. 25, 74-80 (1969)

(40) CRAIG, P.
LUZZATTI, L.
Translocation in trisomy D syndrome. A case of a probable D/18 translocation.
J.Pediat.(St.Louis) 70, 264-269 (1967)

(41) CRAWFURD, M.
Multiple congenital anomaly associated with extra autosome.
Lancet 2, 22-24 (1968)

(42) CUMMINS, H.
MIDLO, C.
Finger Prints, Palms and Soles.
Dover Publ., New York 1961

(43) CUMMINS, H.
Dermatoglyphic stigmata in mongolian idiocy.
Anat.Rec. 73, 407-415 (1939)

(44) CUMMINS, H.
Factors which govern the direction of epidermal ridges and their arrangement in pattern.
Anat.Rec. 25, 124-125 (1923)

(45) CURRAN, J.P.
AL-SALIHI, F.L.
ALLDERDICE, P.W.
Partial deletion of the long arm of chromosome E-18.
Pediatrics 46, 721-729 (1970)

(46) DAUIS-LAWAS, D.F.
LAWAS, I.
D_1 trisomy in a Filipino infant.
J.Pediat. 15, 62-67 (1966)

(47) DAY, E.J.
MARSHALL, R.
MACDONALD, P.A.C.
DAVIDSON, W.M.
Deleted Chromosome 18 with Paternal Mosaicism.
Lancet II, 1307 (1967)

(48) DEBRUNNER, I.M.
Probleme der morphologischen und statistischen Erfassung des Handfurchenbildes.
In: Hautleisten und Krankheiten. II. Kolloquium,Berlin,Oktober 1970

(49) DEKABAN, A.S.
Transmission of a D/D Reciprocal Translocation in a Family with High Incidenc of Mental Retardation.
Am.J.hum.Genet. 18, 288-295 (1966)

(50) DELLEPIANE, M.
Sindrome malformativa da trisomia di en cromosoma del gruppo 13-15 (D).
Minerva ginec.(Torino) 17, 1161 (1965)

(51) SOLAR, C.,del
UCHIDA, I.
Identification of chromosomal abnormalities by quinacrine-staining technique in patients with normal karyotypes by conventional analysis.
The J.of Pediat. 84, 534-538 (1974)

(52) DESTINE, M.L.
PUNNETT, H.H.
THOVICHIT, S.D.
GEORGE, A.M.
WEISS, L.
La deletion partielle du bras long du chromosome 18 (syndrome 18 q^-), Rapport de deux cas.
Ann.Genet.(Paris) 10, 65-69 (1967)

(53) DUTRILLAUX, B.
LEJEUNE, J.
Klinische Aspekte der Chromosomenanomalien. Triangel 11, 81-102 (1973)

(54) DUTRILLAUX, B.
Nouveau systeme de marquage chromosomique: Les bandes T. Chromosome (Berl.) 41, 395-402 (1973)

(55) EDWARDS, J.H.
HARNDEN, D.G.
CAMERON, A.H.
MARY-GROSSE, V.
WOLFF, O.H.
A new trisomic syndrome. Lancet 1, 787-790 (1960)

(56) ELLIS, J.R.
MARWOOD, J.C.
Autosomal trisomy syndromes. Lancet 2, 263 (1961)

(57) EMANUEL, J.
HUANG, S.
CHIANG, W.
YANG, Ch.
Trisomy 18 Syndrome in Chinese Infants. J.Med.Genet. 7, 138-141 (1970)

(58) ESCOBAR, J.
YUNIS, J.
Trisomy for the Proximal Segment of the Long Arm of Chromosome 13. Am.J.Dis.Child. 128, 221-222 (1974)

(59) FAULDS, H.
In: Cummins,H. and Midlo,C.: Fingerprints and Soles. Dover Publ.,New York 1961,S.15

(60) FEINGOLD, M.
SCHWARTZ, R.S.
ATKINS, L.
ANDERSON, R.
BARTSOCAS, C.S.
PAGE, D.L.
LITTLEFIELD, J.W.
Ig A deficiency associated with partial deletion of chromosome 18. Amer.J.Dis.Child. 117, 129-136 (1969)

(61) FERGUSON-SMITH,M.A.
JOHNSTON, A.W.
Chromosome abnormalities in certain diseases of man. Ann.Intern.Med. 53, 359-364 (1960)

(62) FERGUSON-SMITH,M.A.
Abnormal sex ratio in the autosomal trisomy syndromes. ibid. 2, 357 (1962)

(63) FORD, C.E.
HAMERTON, J.L.
The chromosomes of men. Nature (London) 178, 1020-1023 (1956)

(64) FUHRMANN, W.
Taschenbuch der allgemeinen und klinischen Humangenetik. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH Stuttgart 1965, S.138

(65) FRANCE,N.E.
EVISON, P.G.H.
BUTLER, L.J.
SNODGRASS,G.J.A.I.
CROME, L.
KEITH, C.G.
Trisomy D_1 (13-15) associated with XO/XY mosaicism. J.med.Genet. 4, 134-138 (1967)

(66) FU-CHI YU
GUTMAN, L.T.
HUANG, S.W.
FRESH, J.W.
EMANUEL, I.
Trisomy 13 Syndrome in Chinese Infants. J.Med.Genet. 7, 132-141 (1970)

(67) FUJIMOTO, A.
EBBIN, A.
TOWNER, J.
WILSON, M.
Trisomy 13 in Two Infants with Cyclops. J.of Med.Genet. 10, 294-304 (1973)

(68) GALTON, F.
Finger Prints. London, Macmillan and Co., 1892. Zitiert nach:Finger,Prints,Palms and Soles by Cummins and Midlo. Dover Publication, New York 1961, S.56

(69) GANASSI, P.
In tema di patologia chromosomica contribute anatomo-clinico e cordiologico allo studio della trisomia 17-18. Clin.pediat.(Bologna) 47, 759 (1965).

(70) GAUDIER, B.
PONTE, C.
WALBAUM, R.
LEDUC, M.
DESBONNETS, P.
RYCKEWAERT, Ph.
DELATTRE, B.
Une nouvelle observation de trisomie 13. Pediatrie 23, 215-226 (1968)

(71) GERMAN, J.
The pattern of DNA synthesis in the chromosomes of human blood cells. J.of Cell Biology 20, 37-58 (1964)

(72) GIANELLI, F.
HOWLETT, R.M.
The identification of the chromosomes of the D group (13-15) Denver: An autoradiographic and measurement study. Cytogenetics 5, 186-191 (1966)

(73) GOETNICK, P.F.
Genetic aspects of skin and limb development, in: Current Topic in Develop.Biol. ed. by A.Monroy, - Acad. Press. 1, 253-281 (1966)

(74) GINSBERG, J.
PERRIN, E.V.
SUEØOKA, W.T.
Ocular manifestations of trisomy 18. Amer.J.Ophthal.,Ser. 3, 66, 59-67 (1968)

(75) GORDON, G.
SUTHERLAND, G.
BAULD, R.
BAIN, A.D.
The antenatal diagnosis of trisomy 18. Clin.Genet. 5, 110-112 (1974)

(76) GORLIN, R.J.
Clinical manifestations of chromosome disorders, in:Human chromosome methology, J.J.YUNIS editor. Academic Press Inc.(1974), S.203

(77) GOTTLIEB, M.J.
HIRSCHHORN, C.
LUSSKIN, N.
MOLOSHOK, R.
COOPER, H.,
STRAUSS, L.
HODES, H.L.
Trisomy 17 syndrome: report of three cases and review of literature.
Am.J.Med. 33, 763-773 (1962)

(78) GROUCHY, J.,DE
ROYER, P.
SALMON, C.
LAMY, M.
Deletion partielle des bras longs du chromosome 18.
Path.et Biol. 12, 579-582 (1964)

(79) GROUCHY, J.,DE
CRIPPA, L.
GERMAN, J.
Etudes autoradiographiques des chromosomes humains. Cinq observations de t(D_qD_q) familiales.
Ann.de Genetique 13, 19-35 (1970)

(80) GORDON, G.
SUTHERLAND, G.
BAULD, R.
BAIN, D.
The antenatal diagnosis of trisomy 18.
Clin.Genet. 5, 110-112 (1974)

(81) GUSTAVSON, K.H.
JOHANSON, S.G.O.
WRANNE, L.
Immunoglobulin in 13-15 Trisomy Syndrome due to Translocation.
Acta Paediat.Scand. 57, 436-440 (1968)

(82) HAMERTON, J.L.
Human cytogenetics, Vol.I, S.263 (1971), Academic Press, New York

(83) HANSEN, H.G.
TOLKSDORF, M.
u.a.
Malformation syndrome with trisomy amongst the chromosomes of the group 16-18.
Hum.Chromos.Newsl. No.9, 12 (1963)

(84) HECHT, F.
BRYANT, J.S.
MOTULSKY, A.G.
GIBLETT, E.R.
The No 17-18 (E) trisomy syndrome.
J.Paediat.(St.Louis) 63, 605-621 (1963)

(85) HELLER, C.G.
NELSON, W.O.
Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathology, physiology, diagnosis und treatment.
J.Clin.Endocrin.,Springfield, 8, 345 (1948)

(86) HIRSCH, W.
Herausgeber von Hautleisten und Krankheiten - II. Kolloquium, Berlin, Oktober 1970

(87) HIRSCH, W.
Furchensystem.
In: Hautleisten und Krankheiten, Grosse-Verlag, Berlin 1969, S.37-52

(88) HIRSCH, W.
Finger, hand and footprints in phenylketonuria as compared with other normal and abnormal populations.
Humangenetik 1, 246-252 (1965)

(89) HIRSCH, W.
GEIPEL, G.
Das Papillarleistensystem der Hand und seine Beziehung zu cerebralen Störungen. Acta genet.(Basel) 10, 103-182 (1960)

(90) HIRSCH, W.
KUJATH, G.
Vergleichende Betrachtungen über kinderpsychiatrische Symptomenbilder, Hautleisten und Furchenbefund. Mon.f.Kinderheilkunde 6, 407-411 (1970)

(91) HIRSCH, W.
Biological aspects of finger prints, palms and soles. Finger-Print and Identific. Magaz. 46, 2, 3-17 (1964)

(92) HOLMON, G.H.
ERKMAN, B.
ZACHARIAS, D.J.
KOCH, H.F.
The 18 Trisomy Syndrome. Two New Clinical Variants. New Engl.J.Med. 268, 982-988 (1963)

(93) HOLT, S.B.
Genetics of dermal ridges; frequency, distributions of total finger ridge count. Ann.hum.genet. 20, 159-165 (1955)

(94) HOOFT, C.
COETSIER, H.
ORYE, E.
CIETERS, P.
Trisomie 18. T.Geneesk. 22, 2-23 (1966)

(95) HOEPPNER, J.
YANOFF, M.
Ocular Anomalies in Trisomy 13-15. Amer.J.Ophthalm. 74, 729-737 (1972)

(96) HOOK, E.
LEHRKE, R.
ROESNER, A.
YUNIS, J.
Trisomy 18 in a 15 years old female. Lancet II, 910-911 (1965)

(97) HSU, L.
STRAUSS, L.
ALTER, A.
KIM, H.
HIRSCHHORN, K.
Prenatal Diagnosis of Double Trisomy. Amer.J.Dis.Child. 129, 381-382 (1975)

(98) HUNTES, H.
Finger and Palm Prints in Chromatinpositiv Males. J.med.Genet. 5, 112-117 (1968)

(99) INSLEY, J.
Syndrome associated with a deficiency of part of the long arm of chromosome No.18. Arch.Dis.Childh. 42, 140-146 (1967)

(100) JACOBSEN, P.
A case of 18 q^- in a t (18 q^-; 6 p^+) family. Ann.Genet. 14, 41-48 (1971)

(101) JACOBS, P.
MELVILLE, M.
RATCLIFFE, S.
A cytogenetic study of 11680 newborn infants. Ann.Hum.Genet. 37, 359-373 (1974)

(102) JAMES, A.E.
BELCOURT, Ch.
ATKINS, L.
JANOWER, M.
Trisomy 18. Trisomy 13-15.
Amer.J.Radiol. 92, 37-52 (1969)

(103) JONGBLOET, P.
WINCKEL, H.,van
ADRIAENSSENS, K.
HOOFT, C.
Sporadic Trisomy D_1 with Translocation D/D.
Helvet.Paediat.Acta 19, 121-126 (1964)

(104) KRMPOTIC, K.
RAMANATHAN, K.
GROSSMAN, A.
A family with D/D translocation.
J.med.Genet. 5, 205-210 (1968)

(105) KRÜGER, E.
WITKOWSKI, R.
PIEDE, U.
Partielle Trisomie D_1 - eine seltene Chromosomenanomalie.
Humangenetik 6, 181-188 (1968)

(106) KUNZE, J.
Ring-Chromosom 18. Ein 19 p^-/18 q^- Deletionssyndrom.
Humangenetik 15, 289-318 (1972)

(107) KUSHNICK, Th.
MATSUSHITA, G.
Partial Deletion of Long Arms of Chromosome 18.
Pediatrics 42, 194-197 (1968)

(108) LAFOURCADE, J.
LEJEUNE, J.
BERGER, R.
RETHORE, M.O.
ARCHAMBAULT, L.
La Trisomie 18.
Ann.de Pediatrie 41, 24-35 (1965)

(109) LANGMANN, J.
Zitiert in: Hautleisten und Krankheiten.
W.Hirsch,Herausgeber.
Grosse-Verlag, Berlin 1970, S.5

(110) LAURENCE, K.M.
GREGORY, P.J.
SHARP, F.
Prenatal detection of D Trisomy.
J.Med.Genet. 11, 398-400 (1974)

(111) LEDLEY, R.S.;
LUBS, H.A.
RUDDLE, F.H.
Introduction to automatic chromosome analysis.
Comput.Biol.Med. 2, 107-128 (1972)

(112) LAURENT, C.
COTTON, J.-B.
Nivelon, A.
FREYCON,M.-Th.
Deletion partielle du bras long d'un chromosome du groupe D (13-15):Dq^-.
Ann.Genet.(Paris) 10, 25-31 (1967)

(113) LAW, E.M.
MASTERSON, J.G.
Partial Deletion of Chromosome 18.
Lancet II, 1137 (1966)

(114) LEE, C.S.N.
BOYER, S.H.
BOWEN, P.
WEATHERALL,D.J.
ROSENBLUM, H.
CLARK, D.B.,
The D_1 trisomy syndrome three subjects with unequally advancing development.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 118, 374-394 (1966)

DUKE, J.R.
LIBORO, C.
BIAS, W.
BORGAONKAR, D.S.

(115) LEJEUNE, J. Mongolism, premier exemple d'aberration autosomique humaine. Ann.Genet. 1, 41-49 (1960)

(116) LEJEUNE, J.
BERGER, R.
LAFOURCADE, J.
RETHORE, M.-O. La deletion partielle du bras long du chromosome 18. Individualisation d'un nouvel etat morbide. Ann.Genet.(Paris) 9, 32-38 (1966)

(117) LEJEUNE, J.
BERGER, R.
RETHORE, M.O.
VIALATTE, J. Un cas de syndrome 18 q⁻. J.Genet.hum. 17, 423-428 (1969)

(118) LEJEUNE, J. Autosomal disorders. Pediatrics 32, 326-337 (1963)

(119) LENNOX, B. Indirect assessment of number of X chromosomes in men, using nuclear sexing and colour vision. Brit.med.Bull. 17, 196-199 (1961)

(120) LEVKOFF, A.H.
MATHER, G.B.
EISENSTEIN, R.P.
BEND, S. A case of trisomy 16-18 syndrome. Speculation on pathogenesis of chromosome induced malformations. Amer.J.Dis.Child. 107, 300-303 (1964)

(121) LEWANDOWSKI, R.C.
YUNIS, J.J. New Chromosomal Syndromes. Am.J.Dis.Child. 129, 515-529 (1975)

(122) LEWIS, A.J. Autosomal trisomy. Lancet 1, 866-868 (1962)

(123) LEWIS, A.J. The pathology of 18 trisomy. J.Pediat. 65, 92-101 (1964)

(124) LINDSJÖ, A.
HALL, B. Partial monosomy of the long arm of an E-chromosome - a new syndrome. Hereditas Lund 57, 205-208 (1967)

(125) LINDSTEN, J.
FRACCARO, M.
IKKOS, D.
KAISER, K.
KLINGER, H.P.
LUFT, R. Presumptive iso-chromosomes for the long arm of X in mon. analysis of five families. Ann.hum.Genet. 26, 383-395 (1963)

(126) LOEFFLER, L. Das Papillarleisten- und Hautfurchensystem des Menschen.

BECKER,P.E.: Humangenetik I/2 S.205 (1969) Thieme Verlag, Stuttgart

(127) LOEFFLER, L.
Spezielle Morphologie und Indizwerte bei Personen mit chromosomalen Aberrationen. In: Hautleisten und Krankheiten, S.105-128. Herausgegeben von W.HIRSCH. Grosse-Verlag, Berlin 1964

(128) LOWRY, L.B.
COREY, M.J.
MACLEAN, J.R.
17-18 Trisomy in a Japanese infant. Canad.med.Ass. 96, 1580-1581 (1967)

(129) LUBS, H.H.
KÖNIG, E.U.
BRAND, J.K.
Trisomy 13-15: clinical syndrome. Lancet 2, 1001-1002 (1961)

(130) LURIE, I.W.
LAZJUK, G.J.
Partial Monosomies 18. Humangenetik 15, 203-222 (1972)

(131) LUZATTI, L.
Personal communication. Zitiert in: Clinical and chromosomal studies of the 18q⁻-syndrome. Von W.Wertelecki. J.of Pediat. 78, 50 (1971)

(132) MAGENIS, E.R.
HECHT, F.
MILHAM, S.
Trisomy 13 (D_1) syndrome. Studies on parental age, sex ratio, and survival. J.Pediat. 73, 222-228 (1968)

(133) MALPIGHI, M.
In: Cummins,H. and Midlo,C., Fingerprints, Palms and Soles. Dover Publ., New York 1961, S.11-12

(134) MARDEN, P.M.
YUNIS, J.J.
Trisomie D_1 in a 10 year old girl. Amer.J.Dis.Child. 114, 662-664 (1967)

(135) MARIN-PADILLA, M.
Anatomic histopathologic study of two cases of D_1 (13-15) trisomy. Cytogenetics (Basel) 3, 258-264 (1964)

(136) MARSCH, W.
GROPP, A.
ROTTHAUE, H.W.
Chromosomenanomalien bei Mißbildungssyndromen (sog. D- und E-Trisomie-Syndrom). Virchow-Arch.Path.Anat. 338, 111-129 (1964)

(137) MASTERSON, J.C.
LAW, E.
DONOVAN, D.
O'Brian, N.
Trisomy D_1. J.Irish med.Ass. 61, 195-200 (1968)

(138) MERKER, H.J.
Das elektronenmikroskopische Bild der Haftstellen (Desmosomen) im Vaginalepithel der Ratte. Bln.Medizin 12, 555-558 (1961)

(239) MIKELSAAR, A.V.N.
TALVIK, T.A.
Partial deletion of the long arm of chromosome 18. Humangenetik 7, 359-360 (1969)

(240) MIKKELSEN, M.
Die pränatale Diagnose chromosomaler Aberrationen. Mschr.Kinderheilk. 123, 203-205 (1975)

(141) MILUNSKI, A. — Prenatal diagnosis of hereditary-disorders. Springfield, Ill., Charles C.Thomas, Herausgeber (1973)

(142) MOSELEY, J.E.; WOLF, B.S.; GOTTLIEB, M.J. — The Trisomy 17-18 Syndrome. Roentgen Features. Am.J.Roentgenol. 89, 905-913 (1963)

(143) MOTTET, N.K.; JENSEN, H. — The Anomalous Embryonic Development Associated with Trisomy 13-15. Amer.J.Clin.Path. 43, 334-339 (1965)

(144) MULLANEY, J. — Ocular Pathology in Trisomy 18 (Edwards Syndrome). Amer.J.Ophthal. 76, 246-254 (1973)

(145) NAIR, N.S. — D_1 trisomy syndrome. Report of a case. Indian J.Pediat. 32, 194-197 (1965)

(146) NANCE, W.E.; HIGDON, S.H.; CHOWN, B.; ENGEL, E. — Partial E-18 Long-Arm Deletion. Lancet I , 303 (1968)

(147) NAUJOKS, H.; CARRASCO, E.D. — Mißbildungen beim Neugeborenen und Trisomie 17-18. Gynaecologica (Basel) 157, 329-342 (1964)

(148) NEU, R.L.; GARDNER, L.I. — D/D translocation [XY,D-, D-, $t(D_qD_q)+$] in a boy with mental retardation and congenital dislocation of the hip. Ann.Genet.(Paris) 12, 250-252 (1969)

(149) NEU, R.L.; GARDNER, L.; WILLIAMS, M.; BARLOW, M. — Three Generations and Six Family Members with a t(13q 15q) Chromosome. J.Med.Genet. 12, 94-96 (1973)

(150) NEVIN, N.C.; DODGE, J.A.; ALLEN, I.,Van — Two Cases of Trisomy D Associated with Adrenal Tumours. J.Med.Genet. 9, 119-122 (1972)

(151) NIELSEN, J.; HOLM, V.; HAAHR, J. — Prevalence of Edwards' Syndrome. Clustering and Seasonal Variation? Humangenetik 26, 113-116 (1975)

(152) NOGUESUS, P.L. — Una observacion de trisomia 18. Rev.esp.Pediat. 22, 201-209 (1966)

(153) NORTHCUTT, R.C. — Multiple congenital abnormalities in a Negro infant with 13-15 trisomy. Southern Med.J. 55, 385-389 (1962)

(154) OZONOFF, M.B.; Steinbach, H.; MAMUNES, P. — The Trisomy 18 Syndrome. Am.J.Roentgenol. 91, 618-628 (1964)

(155) PAERREGAARD, P.
MIKKELSEN, M.
FROLAND, A.
ANDERSEN, H.
Trisomy No. 17-18. Report of two cases.
Acta path.microbiol.scand. 67, 479-487 (1966)

(156) PANIZON, F.
La trisomie 18. Descrizione di 2 casi, rispettivamente a 46 e a 47 cromosomi.
Acta paediat.lat.(Reggio Emilia) 18, 631-641 (1965)

(157) PASSARGE, E.
Population cytogenetics, assignment of gene loci to autosomes, karyotype-phenotype correlations.
Humangenetik 9, 1-15 (1970)

(158) PASSARGE, E.
TRUE, Ch.
SUEOKA, W.
BAUMGARTNER, N.
KEER, K.
Malformations of the central nervous system in trisomy 18 syndrome.
The J.of Pediatrics 69, 771-778 (1966)

(159) PATAU, K.
The identification of individual chromosomes, especially in man.
Amer.J.Human Genet. 12, 250-255 (1960)

(160) PATAU, K.
SMITH, D.W.
THERMAN, E.
INHORN, S.L.
WAGNER, H.P.
Multiple congenital anomaly caused by extra autosome.
Lancet 1, 740-793 (1960)

(161) PATAU, K.
THERMAN, E.
SMITH, D.W.
MARS, R.J.,De
Trisomy for chromosome 18 in man.
Chromosoma 12, 280-285 (1961)

(162) PATAU, K.
Identification of chromosomes.
In: Human Chromosome Methodology S.155-186 by J.J.Yunis.
Academic Press, New York 1965

(163) PAINTER, T.S.
In: Chromosomal errors and development.
By Carr, D.H.
Am.J.Obst.and Gynec. 104, 327 (1969)

(164) PENROSE, F.R.S.
Finger-Prints, Palms and Chromosomes.
Nature (London) 197, 933-938 (1963)

(165) PENROSE, L.S.
OHARA, P.T.
The Development of the Epidermal Ridges.
J.Med.Genet. 10, 201-208 (1973)

(166) PENROSE, L.S.
OHARA, P.T.
The Development of the Epidermal Ridges.
J.of Med.Genet. 10, 201-208 (1973)

(167) PLATO, C.
WERTELECKI, W.
GERALD, P.S.
NISWANDER, J.
Dermatoglyphics in the 18q$^-$ syndrome.
Pediat.Res. 5, 64-69 (1971)

(168) POLANI, P.E. Medical genetics; human chromosomes and their general anomalies. Paediatrics, London (Suppl.) 77-81 (1960)

(169) POLANI, P.E. The incidence of chromosomal malformations. Proc.Roy.Soc.Med.(London) 63, 50-52 (1970)

(170) PREUS, M.
FRASER, C.F. Dermatoglyphics and Syndromes. Amer.J.Dis.Child. 124, 933-943 (1972)

(171) PIATKOWSKA, E.
SOKOLOWSKI, J. Dermatoglyphs in primary and secondary cleft palate. Amer.J.Hum.Genet. 25, 575-576 (1973)

(172) POON, C.
WONG, T.
CHAN, M.
WONG, H. 11 pair of ribs in E-Trisomy. Arch.Diaof Childh. 50, 84 (1975)

(173) PRADER, A. Die Klinik der häufigsten chromosomalen Störungen. Helv.med.Acta 24, 403 (1962)

(174) PURKINJE, J. In: Fingerprints, Palms and Soles by H.Cummins and C.Midlo, S.12 Dover Publ., New York 1961

(175) RAPPOPORT, S.
KAPLAN, W.D. Chromosomal aberration in man. J.Pediat. 59, 415-438 (1961)

(176) RASORE-QUARTINO,C.e A. Su di un caso di arinencefalia con trisomia D (13-15). Pathologica (Genova) 59, 137-144 (1967)

(177) RASORE-QUARTINO,C. Su di un caso di trisomia D (13-15) da traslocazione D/D. Pathologica (Genova) 59, 145-151 (1967)

(178) REINWEIN, H.
GORMAN, L.Z.
WOLF, U. Defizienz am langen Arm eines Chromosoms Nr.18. Zschr.Kinderheilk. 101, 152-164 (1967)

(179) REISMAN, L.E.
KASAHARA, S. An unusual chromosome abnormality 2/D translocation. Amer.J.Dis.Child. 115, 625-628 (1968)

(180) RICCI, N.
DALLAPICCOLA, B.
COTTI, G. Translocation 2-D familiale. Ann.Genet.(Paris) 11, 111-113 (1968)

(181) RIFE, D.C. Dermatoglyphics as ethnic criteria. Am.J.Human Genet. 6, 319-322 (1954)

(182) O'RIORDAN, M.L.
ROBINSON, J.A.
BUCKTON, K.E.
EVANS, H.J. Distinguishing between the chromosomes involved in Down's Syndrome (Trisomy 21) and chronic myeloid leukaemia (Ph^1) by fluorescence. Nature 230, 167-168 (1971)

(183) ROBINSON, A. — The human chromosomes. Amer.J.Dis.Child. 101, 379 (1961)

(184) ROHDE, R.A. HODGMAN, J.E. CLELAND, R.S. — Multiple congenital anomalies in the E trisomy (group 16-18) syndrome. Pediatrics 33, 258-270 (1964)

(185) SAGER, C.A. — Zum Krankheitsbild der 13-15 Trisomie (Patau-Syndrom). Arch.Kinderheilk. 174, 66 (1966)

(186) SAMANDRI, F. — Zur Entstehung der palmaren Handleisten. Diss. Kiel, 1970

(187) SCARPA, F.J. BORGAONKAR, D.S. — A-V communis defect in trisomy E_1 (17-18): Report of a case. Bull.Johns Hopkins Hosp. 118, 395-401 (1966)

(188) SCHÄRER, K. HAUTSCHEK, E. MÜHLETHALER, J.P. — Trisomie Syndrom D. Helv.med.Acta 29, 423-424 (1962)

(189) SCHÄUBLE, J. — Die Entstehung der palmaren digitalen Radien. Zeitschr.Antroph.Morph. 31, 403 (1933); zit. in: Hautleisten u. Krankheiten, W. Hirsch, Grosse Verlag, Berlin 1967,S.37

(190) SCHERZ, R.G. — Pathologic variations of the 17-18 trisomy. Med.Ann. D.C. 35, 195 (1966)

(191) SCHINZEL, A. SCHMID, W. — Trisomie 18. Bericht über 15 neue Fälle unter spezieller Berücksichtigung von Schwangerschaft, klinischem Verlauf und autoptischem Befund. Helv.paediat.Acta 26, 673-685 (1971)

(192) SCHINZEL, A. HAYASHI, K. SCHMID, W. — Structural Aberrations of Chromosome 18. Humangenetik 26, 123-132 (1975)

(193) SCHMID, W. — DNA replication patterns of human chromosomes. Cytogenetics 2, 175-193 (1963)

(194) SCHMID, W. VISCHER, D. — Zwei Fälle von partieller Deletion des Chromosoms 18. Jahresvers.Schweiz.Ges.Pädiat.,St,Gallen, (1967)

(195) SCHWEICHEL, J.U. — Das Bild der Hautleisten und Furchen und einige Überlegungen zum Problem ihrer Entstehung. In: Hautleisten und Krankheiten, II.Kolloquium, Berlin, Oktober 1970, S. 1-44

(196) SEABRIGHT, M. — A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet II, 971-972 (1971)

(197) SHIBATA, K.
WALDENMAIER, C.
HIRSCH, W.
The clinical and genetic Picture of Trisomy 18 (Edwards' Syndrome).
Z.Kinderheilk. 116, 13-22 (1973)

(198) SMITH, D.W.
PATAU, K.
THERMAN, E.
INHORN, S.J.
New autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by extra chromosome.
J.Pediat. 57, 338-345 (1960)

(199) SMITH, D.W.
PATAU, K.
THERMAN, E.
INHORN, S.L.
MARS, R.J.,De
D_1 trisomy syndrome.
J.Pediat. 62, 326-331 (1963)

(200) SMITH, D.W.
PATAU, K.
THERMAN, E.
Autosomal trisomy syndromes.
Lancet 2, 211-212 (1961)

(201) SMITH, D.W.
Autosomal abnormalities.
Am.J.Obst.& Gynec. 90, 1055-1077 (1964)

(202) SMITH, D.W.
The No.18 Trisomy and D_1 Trisomy Syndromes.
Pediat.Clin.North.Amer. 10, 389-407 (1963)

(203) SNELL, R.S.
The fate of epidermal desmosomes in mammalian skin.
Z.Zellforsch. 66, 471-487 (1965)

(204) SNODGRASS,G.J.A.I.
BUTLER, L.J.
FRANCE, N.E.
GROME, L.
RUSSEL, A.
D (13-15) Trisomy Syndrome: An Analysis of 7 Examples.
Arch.Dis.Childh. 41, 250-261 (1966)

(205) STEINBERG, J.B.
JACKSON, J.F.
The 16-18 trisomy syndrome.
Amer.J.Dis.Child. 105, 213-215 (1963)

(206) SOMMER, A.
GROSFELD, J.
Trisomy E and T-E fistula.
J.Med.Genet. 7, 70-74 (1970)

(207) STEWART, J.
GO, S.
ELLIS, E.
ROBINSON, A.
Absent Ig A and Deletions of Chromosome 18.
J.Med.Genet. 7, 11-19 (1970)

(208) SUBRT, I.
POKORNY, J.
Familial occurrence of 18 q^-.
Humangenetik 10, 181-187 (1970)

(209) SUMMIT , R.L.
Cytogenetics in mentally defective children with anomalies: A controlled study.
J.Pediat. 74, 58-66 (1969)

(210) SUMMIT, R.L.
PATAU, K.
Cytogenetic study of mentally defective children with congenital anomalies.
J.Pediat. 65, 1097 (1964)

(211) SURANA, R.B.
BAIN, H.W.
CONEN, P.E.
18 - trisomy in a 15-year-old girl.
Amer.J.Dis.Child. 123, 75-77 (1972)

(212) TAYLOR, A.I.
Autosomal Trisomy Syndromes: A Detailed Study of 27 Cases of Edward's Syndrome and 27 Cases of Patau's Syndrome.
J.med.Genet. 5, 227-252 (1968)

(213) TAYLOR, M.B.
JUBERG, R.
JONES, B.
JOHNSON, W.
Chromosomal Variability in the D_1 Trisomy Syndrome.
Amer.J.Dis.Childh. 120, 374-381 (1970)

(214) TAYSI, K.
BOBROW, M.
BALCI, S.
MADAN, K.
ATASU, M.
SAY, B.
Duplication/deficiency product of a pericentric inversion in man: A cause of D_1 trisomy syndrome.
The Journal of Pediatrics 263,Vol.82, No. 2, pp. 263-268

(215) TELLER, W.
PFEIFFER, R.A.
Die Trisomie D_1 (13-15) als Ursache multipler Abartungen.
Z.Kinderheilk. 89, 36-48 (1964)

(216) TERPLAN, K.L. u.a.
Structural anomalies in the cerebellum in association with trisomy.
J.Amer.med.Ass. 197, 557 (1966)

(217) TILLNER, I.
Über zwei Merkmale der Handfurchung und ihre Anwendbarkeit in der erbbiologischen Vaterschaftsbegutachtung.
Anthrop.Anzeiger 20, 79 (1956)

(218) TJIO, J.H.
LEVAN, A.
Chromosome number of man.
Hereditas 42, 1-6 (1956)

(219) TÖNZ, O.
TOBLER, R.
JOSS, E.
BERGEMANN, E.
GLOOR, R.D.
Das Trisomie 18 Syndrom.
Schweiz.Med.Wschr. 95, 509-516 (1965)

(220) TOLKSDORF, M. u.a.
Mißbildungssyndrom mit Trisomie der Gruppe 16-18.
Klin.Wschr. 41, 354-355 (1963)

(221) TOLKSDORF, M.
Autosomale Trisomien der Gruppe 16-18.
Z.menschl.Vererb.- u.Konstitutionslehre 37, 433-439 (1964)

(222) TOLKSDORF, M.
Edwards-Syndrom mit außergewöhnlichem chromosalem Befund.
Z.Kinderheilk. 93, 55-62 (1965)

(223) TOLKSDORF, M.
WIEDEMANN, H.R.
HANSEN, H.C.
LEHMANN, W.
Patau Syndrom mit Trisomie D_1 und D/D Translokation.
Med.Welt 41, 2304-2307 (1964)

(224) TOWNES, P.L.
HART, G.H.,de
HECHT, F.
MANNING, J.A.
Trisomy 13-15 in a male infant.
J.Pediat. 60, 528-532 (1962)

(225) TOWNES, P.L.
KREUTNER, K.A.
KREUTNER, A.
MANNING, J.A.
Observations on the pathology of the trisomy 17-18 syndrome.
J.Pediat. 62, 703-709 (1963)

(226) UCHIDA, I.A.
BOWMAN, J.M.
WANG, H.C.
The 18-Trisomy Syndrome.
New Engl.J.Med. 266, 1198-1201 (1962)

(227) UCHIDA, I.A.
PATAU, K.
SMITH, D.W.
Dermal Patterns of 18 and D_1 Trisomy.
Am.J.Hum.Genet. 14, 345-352 (1962)

(228) UCHIDA, I.A.
PATAU, K.
SMITH, D.W.
Dermal patterns of new autosomal trisomy syndromes.
Am.J.Dis.Child. 102, 588-592 (1961)

(229) UCHIDA, J.A.
SOLTAN, H.C.
Evaluation of dermatoglyphics in medical genetics.
Pediat.Clin.North America 10,409-422 (1963)

(230) VALDMANIS, A.
PEARSON, G.
SIEGEL, A.E.
HOEKSEMA, R.H.
MANN, J.D.
A pedigree of 4/18 translocation chromosomes with type and countertype partial trisomy and partial monosomy for chromosome 18.
Ann.Genet.(Paris) 10, 159-166 (1967)

(231) VALENTI, C.
VETHAMANY, S.K.
Functional anatomy of a cytogenetic service
Am.J.Obst.& Gynec. 99, 434-457 (1967)

(232) VALENTINE, G.H.
Die Chromosomenstörungen.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg,New York 1968

(233) WAGSHAL-IVES, R.
BERMAN, J.L.
17-18 trisomy syndrome.
Hum.Chromos.Newsl. 11, 12-16 (1963)

(234) WALBAUM, R.
La trisomie 18 et son diagnostic dermatoglyphique.
Ann.Pediat. 42, 794-797 (1966)

(235) WALDENMAIER, C.
HIRSCH, W.
SHIBATA, K.
ROTHE, I.
Ein Beitrag zur $18q^-$ Deletion mit Immunoglobulinmangel.
Mschr.Kinderheilk. 123, 68-74 (1975)

(236) WANG, H.C.
FEDOROFF, S.
"Banding" von menschlichen Chromosomen nach Behandlung mit Trypsin.
Nature (Lond.) New Biol.,235, 52-54 (1972)

(237) WALTZER, S.
GERALD, P.S.
BREAN, G.
O'NEILL, D.
DIAMOND, L.K.
Haematologic changes in the D_1 trisomy syndrome.
Pediatrics 38, 419-429 (1966)

(238) WARKANY, J.
WEINSTEIN, D.
SOUKA, P.S.
RUBINSTEIN, J.
CURLESS, M.
Chromosome Analysis in a Children's Hospital.
Pediatrics 33, 290-465 (1964)

(239) WARKANY, J.
PASSARGE, E.
SMITH, L.B.
Congenital Malformations in Autosomal Trisomy Syndromes.
Amer.J.Dis.Child. 112, 502-517 (1966)

(240) WEBER, W.W.
MAMUNES, P.
DAY, R.
MILLER, P.
Trisomy 17-18 (E): Studies in long term survival with report of two autopsied cases.
Pediatrics 34, 533-541 (1964)

(241) WEBER, W.W.
Survival and the sex ratio in trisomy 17-18.
Am.J.Hum.Genet. 19, 369-377 (1967)

(242) WEBER, F.M.
SPARKES, R.S.
Trisomy E (18) Syndrome: Clinical Spectrum in 12 Cases, including Chromosome Autoradiography in 4.
J.Med.Genet. 7, 363-366 (1970)

(243) WERTELECKI, W.
SCHINDLER, A.M.
GERALD, P.S.
Partial deletion of chromosome 18.
Lancet 1966/II, 641 (1966)

(244) WERTELECKI, W.
GERALD, P.S.
Clinical and chromosomal studies of the $18q^-$ syndrome.
J.Pediatrics 78, No.1, 44-52 (1971)

(245) WILSON, M.G.
MELNYK, J.
Translocation/normal mosaicism in D_1 trisomy.
Pediatrics 40, 842-846 (1967)

(246) WILSON, M.
TOWNER, J.
FUJIMOTO, A.
Retinoblastoma and D-Chromosome Deletions.
Amer.J.Hum.Genet. 25, 57-61 (1973)

(247) WILSON, J.A.
Fertility in balanced heterozygotes for a familial centric fusion translocation in $t(D_q/D_q)$.
J.Med.Genet. 8, 175-178 (1971)

(248) WINIWATER, H.
Zit. in: Chromosomal errors and development, by D.Carr.
Am.J.Obst.& Gynec. 104, S. 327

(249) WOLF, U.
REINWEIN, H.
GORMAN, L.Z.
KÜNZER, W.
Deletion on long arm of a chromosome 18 (46, XX, 18q-).
Humangenetik 5, 70-71 (1967)

(250) WOLF, U.
REINWEIN, H.
SCHRÖTER, R.
Bericht über 4 Trisomien 18 und ein Trisomie 18 -Mosaik.
Humangenetik 1, 232-245 (1965)

(251) WÜRTH, A.
Die Entstehung von Beugefurchen der menschl. Hohlhand.
Z.Morph.Antrop. 36, 187 (1937); zitiert in: Hautleisten und Krankheiten,W.Hirsch, Grosse Verlag,Berlin 1967, S.37.

(252) YUNIS, J.
HOOK, E.
MAYER, M.
Desoxyribonucleid-acid replication pattern of Trisomy D_1.
Lancet II, 935 (1964)

(253) YUNIS, J.
HOOK, E.
MAYER, M.
Desoxyribonucleid-acid pattern of Trisomy 18.
Lancet II, 286-287 (1964)

(254) YUNIS, J.
ALTER, M.
HOOK, B.
MAYER, M.
Familial D-D Translocation.
New Engl.J.Med. 271, 1133-1137 (1964)

(255) ZELLWEGGER, H.
BECK, K.
HAWTREY, C.E.
Trisomie 18.
Arch.Internal Med. 113, 598-605 (1964)

(256) ZETTERQUIST, P.
HULTON, M.
LINDSEN, J.
Physical malformation and mental retardation in association with structural autosomal aberrations.
Acta Paediat.Scand. 159, 47-48 (1965) (Suppl.)

(257) ZEUTHEN, E.
NIELSEN, J.
D/D Translocations in males examined for military service.
J.Med.Genet. 10, 356-361 (1973)

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. med. Walter Hirsch. Leider konnte Herr Professor Hirsch den Fortgang dieser Arbeit nicht bis zum Ende verfolgen. Am 7.3.1974 verstarb er plötzlich und unerwartet.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich hiermit Herrn Prof. Dr. med. Hans Helge für die freundliche Übernahme und weitere Betreuung der Arbeit aussprechen.

LEBENSLAUF

Am 26. Mai 1940 wurde ich als zweiter Sohn des Oberpostdirektors Dr. jur. Alexander Rodenhoff und seiner Ehefrau Lucie in Dresden geboren. Ich bin verheiratet und habe eine sechsjährige Tochter.

Die Grundschule habe ich in Dresden und Berlin-Karlshorst besucht, die Oberschule in Berlin-Steglitz. 1960 legte ich am Paulsen-Gymnasium in Berlin-Steglitz die Reifeprüfung ab, nachdem ich zuvor nach einem einjährigen Aufenthalt in den USA mein High School-Diplom erhielt.

Im Anschluß an die Reifeprüfung war ich zwei Jahre als Apotheker-Praktikant tätig und bestand das erste pharmazeutische Examen. 1962 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, das ich 1968 mit dem Staatsexamen abschloß.

Nach einjähriger Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 4. Mai 1970 meine Approbation als Arzt. Anschließend war ich vier Monate auf der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Spandau-Nord tätig. Ab 1. September 1970 begann ich meine Facharztweiterbildung an der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin. Seit dem 1. Januar 1972 war ich an der Abteilung Röntgen-Diagnostik desselben Krankenhauses tätig und habe am 16. September 1974 meine Anerkennung als Facharzt für Röntgenologie und Strahlenheilkunde erhalten.

Am 1. Oktober 1976 habe ich mich in Berlin-Reinickendorf als Facharzt für Röntgenologie und Strahlenheilkunde niedergelassen.

Berlin, im Oktober 1976 Lutz Rodenhoff